Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. H. D. Waller
Abteilung III (Vorstand: Prof. Dr. K. Kochsiek)

Elektrolythaushalt und Plasma-Renin-Konzentration bei Normotonikern und Hypertonikern vor und während diuretischer Therapie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Günter Riegger
aus Schussenried

1974

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546528_0094

Druck- und Verlagsanstalt
Werner Blasaditsch · 89 Augsburg · Theodor-Heuß-Platz 3 · Telefon (0821) 51 85 63
Printed in Germany

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. H.D. Waller
Abteilung III (Vorstand: Prof. Dr. K. Kochsiek)

Elektrolythaushalt und Plasma-Renin-Konzentration bei Normotonikern und Hypertonikern vor und während diuretischer Therapie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Günter Riegger
aus Schussenried

1974

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. E. Körber
1. Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. K. Hayduk
(Prof. Dr. K. Kochsiek)
2. Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. U. Helmchen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung und Problemstellung	1
2. Methodik	6
3. Klinische Prüfung	9
3.1. Patientengut	9
3.2. Verlauf der Studie	12
4. Ergebnisse	15
4.1. Basiswerte unter Natriumrestriktion	15
4.1.1. Normotoniker	15
4.1.2. Hypertoniker	16
4.2. Metolazontherapie	18
4.2.1. Plasma-Renin-Konzentration	18
4.2.2. Blutdruck	23
4.2.3. Hämatokrit und Blutbild	23
4.2.4. Körpergewicht	23
4.2.5. Serumwerte	25
4.2.5.1. Elektrolyte	25
4.2.5.2. Weitere Bestimmungen	31
4.2.6. Säure-Basen-Haushalt	33
4.2.7. Urinausscheidung	33
4.2.7.1. Urinmenge	33
4.2.7.2. Urinelektrolyte	35
4.2.7.3. Urinkreatinin	37
4.2.8. Korrelationsberechnungen	37
4.2.9. Nebenwirkungen	38
5. Diskussion	43
6. Zusammenfassung	52
7. Literaturverzeichnis	54

1. Einleitung und Problemstellung

Im Jahre 1957 wurden die Diuretika in die Therapie der Hypertonie eingeführt. Seither hat ihre Bedeutung in der Behandlung des Hochdrucks ständig zugenommen. Die pharmakologische und klinische Prüfung ihrer verschiedenen Wirkungen und Nebenwirkungen wurde in zahlreichen Untersuchungen an Herz- und Kreislaufgesunden wie auch an Hypertonikern durchgeführt (5, 23, 25, 27, 35, 47, 59, 60, 61, 62, 63, 78, 80).

Metolazon, ein neues Diuretikum, ist ein Chinazolinon, chemisch dem Quinethazon verwandt, unterscheidet sich von ihm durch die Einführung einer o-tolyl-Gruppe bei Position drei und durch Substitution der Äthyl- durch eine Methylgruppe bei Position zwei (2-methyl-3-o-tolyl-6-sulfamyl-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-4-chinazolinon) (2).

Bei Ratten ist die durch Metolazon induzierte Diurese, bezogen auf das Gewicht 8 bis 10 mal stärker als die durch Hydrochlorothiazid. Die Wirkungsweise von Metolazon ist der von Hydrochlorothiazid ähnlich. Die pharmakologische Prüfung bei Ratten und Affen zeigte, daß die Kaliumexkretion nicht direkt beeinflußt wurde und der pH-Wert des Urins unverändert blieb (2).

Die Art der Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung von Metolazon wurde zuerst an Hunden (13) und Affen (14) untersucht. Danach wurden pharmakokinetische Studien mit ^{14}C-Metolazon an Freiwilligen durchgeführt (54).

Nachdem die vorausgegangenen Studien keinerlei Nebenwirkungen von Metolazon gezeigt hatten, wurde die Wirkung einer kurzdauernden Medikation bei Normalpersonen untersucht (49, 53, 70, 72, 73).

Nach einmaliger oraler Gabe beginnt die Natriurese etwa nach 35 - 60 Minuten (72) und erreicht ihr Maximum nach 1,5 - 3 Stunden (70). Die Diurese tritt später ein, hält aber länger an als bei der Medikation von Furosemid (29). Im akuten Experiment löst Metolazon eine Diurese von Natrium, Chlor, Calcium, Magnesium und Phosphor aus, dagegen wird die Kaliumexkretion praktisch nicht beeinflußt (50, 53, 70). Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance um 4,2 ml/min., löste Metolazon bei einer oralen Gabe von 20 - 150 mg einen mittleren signifikanten Anstieg der Natriurese von 113 % und der Kaliurese von 33 % des Wertes vor Medikation aus; die maximale Wirkung trat aber erst nach 6 Stunden ein (16).

Unter Metolazon-Therapie sank bei einigen Patienten mit hydropischer Herzinsuffizienz bzw. Lebercirrhose der Serumkaliumspiegel ab; der Blutzucker wurde durch die Therapie nicht verändert (24).

Bei 20 Patienten mit Ascites mit Lebererkrankungen sank der Serumkaliumspiegel in 80 % der Fälle unter 3,1 mval/l; das Serumchlor fiel bei 35 %, das Serumnatrium bei 40 % der Patienten auf subnormale Werte (32).

Bei der Behandlung von 25 Patienten mit Metolazon in einer Dosierung von 2,5 mg bis 40 mg/die über einen Zeitraum von teilweise mehr als 6 Monaten zeigten sich keine wesentlichen Nebenwirkungen. Zur Zeit des größten Salz- und Wasserverlusts war die Kaliumexkretion gering erhöht, die Harnsäure stieg bei 11 Patienten an, die Glukosetoleranz blieb unbeeinflußt (38).

Bei einer weiteren Langzeitstudie an Hypertonikern wurde ein Abfall von Serumnatrium, Kalium und Chlor mit Ausbildung einer leichten kaliopenischen Alkalose beobachtet.

Außerdem zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Serumharnstoffs und der Serumharnsäure und ein Anstieg des Blutzuckers (64).

Aus der Literatur ergibt sich, daß die Prüfung dieses Diuretikums hauptsächlich im Rahmen von Kurz- und Langzeitstudien durchgeführt wurde.

Den zweiten Komplex der Problemstellung bildet die Untersuchung des Verhaltens der Plasma-Renin-Konzentration (PRC)* von Normotonikern und Hochdruckpatienten unter Metolazon-Therapie.

Die Rolle des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei der Pathogenese der benignen essentiellen Hypertonie ist bis heute ungeklärt (Übersicht: 37, 39, 45). Die Aldosteronsekretion ist in den meisten Fällen normal, ganz im Gegensatz zur malignen Hypertonie mit hoher PRC und Aldosteronsekretion.

Neben Hypertonikern mit normal stimulierbarer PRC findet sich eine Patientengruppe, etwa 20 - 30 %, teilweise bis zu 63 % (40), deren PRC durch Natriumrestriktion und/oder Orthostase nicht oder nur subnormal ansteigt (10, 21, 31, 35, 52, 78).

---

*Bei Reninbestimmungen wird von einer Messung der Plasma-Renin-Aktivität gesprochen, wenn den Inkubationen kein Renin-Substrat zugesetzt wird, von einer Messung der Plasma-Renin-Konzentration, wenn den Inkubationen Renin-Substrat zugefügt wird und somit weitgehend Substratsättigung erreicht wird. De facto wird bei beiden Verfahren eine Enzymaktivität bestimmt. Da die Ergebnisse der Reninbestimmung bei beiden Verfahren im Regelfall positiv miteinander korreliert sind (Ausnahme: Untersuchungen während der Schwangerschaft und unter Gabe von Ovulationshemmern) wird im folgenden nur der Ausdruck Plasma-Renin-Konzentration (PRC) gebraucht.

Bei Gesunden (43, 57) und Hypertonikern (78) steigt die PRC durch Orthostase auf das 2- bis 3-fache des Ruhewertes an. Nach Gabe von Diazoxid (41, 44) oder Natriumnitroprussid (36) mit zum Teil erheblicher Blutdrucksenkung finden sich Patienten mit essentieller Hypertonie mit keinem oder nur geringem Anstieg der PRC; das gleiche Verhalten zeigen diese Patienten nach Orthostase und Natriumrestriktion. Dagegen konnte die PRC bei Patienten mit mangelhafter Stimulierbarkeit nach Natriumentzug oder Orthostase, nach Gabe von Chlorothiazid stimuliert werden (47).

Während 7-tägiger Medikation von Hydrochlorothiazid (50 mg/die) fand sich am 2. und 4. Tag ein signifikanter Anstieg der PRC. Am 6. bzw. am 7. Tag setzte ein Abfall der PRC ein. Bei Fortführung der Medikation waren nach 2, 4 und 6 Wochen keine signifikanten Veränderungen der PRC mehr nachzuweisen (80).

Nach neueren Untersuchungen treten bei Hypertonikern mit subnormaler PRC Komplikationen der Hochdruckkrankheit nicht auf, während bei den Hochdruckpatienten mit normaler oder erhöhter PRC in einem hohen Prozentsatz (11 bzw. 14 %) cardiovaskuläre und cerebrale Komplikationen festgestellt werden (10). Diese Ergebnisse sind nicht unbestritten geblieben (19). Im Durchschnitt ist bei Hypertonikern mit mangelhafter Stimulierbarkeit der PRC die Erkrankung länger bekannt (36). Weiterhin wird als Ursache einer verminderten Stimulation der PRC eine Insuffizienz des autonomen Nervensystems diskutiert (25).

Berücksichtigt man die Medikationsdauer und die dadurch induzierten Nebenwirkungen der Diuretika in der Therapie der Hypertonie, ist der Aussagewert einer Studie mit nur einmaliger Gabe eines Medikaments im akuten Versuch gering. Langzeitstudien sind stationär praktisch kaum durchführbar; Untersuchungen unter ambulanten Bedingungen nur

schwer zu kontrollieren und deshalb nur bedingt aussagefähig.

Ziel dieser Untersuchung ist es, über einen Zeitraum von 11 Tagen unter stationären Bedingungen das Verhalten der Elektrolytausscheidung, des Blutdrucks und der Plasma-Renin-Konzentration unter verschiedenen Stimulationsbedingungen bei Normotonikern und Hypertonikern zu prüfen.

2. Methodik

Die Bestimmung der Plasma-Renin-Konzentration (PRC) erfolgte nach KRAUSE und Mitarb. (43). Das Verfahren beruht auf der von BOUCHER et al. (6) angegebenen Methode.

Zu einer Bestimmung der PRC wurden dem Probanden 4 - 5 ml Venenblut mit einer mit Heparin (Liquemin^{R} Roche) benetzten Einmalspritze entnommen und sofort gekühlt. Das Blut wurde bei + 4°C für 10 Minuten bei 5000 U/min. zentrifugiert und sofort tiefgefroren. Sämtliche Proben eines Patienten wurden im gleichen Arbeitsgang bestimmt und bis zur Aufarbeitung bei -20°C aufbewahrt.

1,0 ml Plasma wurde mit 2,0 ml Trisphosphatpuffer (pH 7,0), 150 mg Schafsubstrat und 1,0 ml Dowex 50 WX 2-$(NH_4)^+$ bei 37°C unter ständigem Schütteln 15 Stunden inkubiert. Sofort anschließend erfolgte die Säulenchromatographie über Dowex-Harz mit 10 ml Ammoniumacetat (0,2 M, pH 6,0), 15 ml 10 %iger Essigsäure und 20 ml Aqua dest; das Eluat wurde verworfen. Das an das Dowex-Harz gebundene Angiotensin wurde mit 7 ml Diäthylamin (0,1 N) und 7 ml Ammoniak (0,2 N) eluiert und in silikonisierten Gefäßen aufgefangen. Anschließend wurde das Eluat gefriergetrocknet. Der Rückstand wurde mit 1,0 ml 0,9 %iger NaCl-Lösung aufgelöst.

Der Blutdruckversuch wurde an 100 - 250 g schweren männlichen Ratten durchgeführt, die mit Pentobarbital (Nembutal^{R}, Abbott) und Pentoliniumtartrat (Ansolysen^{R}, May & Baker) vorbehandelt wurden. Im Bedarfsfall wurden Ansolysen und Nembutal während des Versuchs nachinjiziert, um eine tiefe Narkose mit stabilem Blutdruck aufrecht zu erhalten. Über einen medianen Halsschnitt wurden die Tiere tracheotomiert; in die linke oder rechte Vena jugularis wurden zwei Katheter eingelegt, von denen der eine zur

Injektion der Proben (10 - 100 µl), der andere zur Injektion der Standardlösung diente. Der Blutdruck wurde über die Arteria carotis blutig gemessen. Der Angiotensingehalt der Probe wurde am Blutdruckanstieg im Vergleich zum Anstieg mit Angiotensinstandardlösung (Hypertensin^{R}, Ciba) im sog. bracket assay gemessen.

Die PRC wird in ng Angiotensin pro ml Plasma und pro Stunde Inkubation (ng AT/ml·h) angegeben. Der Normbereich dieser Methode bei freier Kochsalzzufuhr liegt bei 0,9 ± 0,6 ng AT/ml·h in Ruhe undbei 2,1 ± 1,0 ng Angiotensin/ml·h nach aktiver Orthostase (43).

Der Blutdruck wurde nach Riva Rocci gemessen und in mm Hg angegeben.

Sämtliche Analysen wurden in den Laboratorien der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Innere Medizin IV (Klinische Chemie, Stoffwechselkrankheiten, Direktor: Professor Dr. M. Eggstein) durchgeführt.

Die Serumwerte von Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Gesamtbilirubin, Cholesterin und Zucker (mg/100 ml) sowie Gesamteiweiß und Albumin (g/100 ml) wurden mit dem Autoanalyzer SMA 12/60 bestimmt.

GOT, GPT und LDH im Serum (IE) wurden mit der Boehringer Automatenpackung, die alkalische Phosphatase (IE) mit der Boehringer Testkombination bestimmt. Natrium und Kalium im Serum wurden flammenphotometrisch gemessen, die Serumwerte von Chlor, Calcium und Phosphor (mval/l) mit dem Autoanalyzer SMA 12/60 bestimmt.

Der Säure-Basen-Status wurde mit dem Gas-Check AVL, Mikro-Blutgasanalysator bestimmt.

Die Urinwerte: Natrium, Kalium und Calcium (mval/l) wurden flammenphotometrisch bestimmt, Chlor (mval/l) mit der Autobürette potentiometrisch gemessen, Kreatinin (mg/100 ml) mit dem Autoanalyzer SMA 12/60.

Die Beurteilung des Augenhintergrundes wurde von der Augenklinik der Universität Tübingen, Direktor: Professor Dr. H. Harms, vorgenommen.

Die statistische Prüfung erfolgte mit dem t-Test bzw. t-Test für Paardifferenzen. Es werden die Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen angegeben. Die p-Werte beziehen sich auf die zweiseitige Überschreitungswahrscheinlichkeit.

3. Klinische Prüfung

3.1. Patientengut

In die vorliegende Studie wurden insgesamt 21 Patienten einbezogen. Davon waren 8 Normalpersonen und 13 Patienten mit benigner essentieller Hypertonie. Eine Übersicht über die Diagnosen und klinischen Befunde gibt Tabelle 1.

Die Normalpersonen hatten ein Durchschnittsalter von 41,3 Jahren, unter ihnen befanden sich 7 Frauen und 1 Mann. Alle 8 Probanden boten klinisch und bei Routineuntersuchungen keine Hinweise auf Erkrankungen der Nieren, des Herzens und zeigten unauffällige Leberbefunde. Der mittlere Blutdruck im Liegen, gemessen nach Riva Rocci, betrug zu Anfang der Studie systolisch: 121 $\pm$ 16 mm Hg, diastolisch: 77 $\pm$ 8 mm Hg.

Die Patienten mit essentieller Hypertonie hatten ein Durchschnittsalter von 53,1 Jahren, darunter befanden sich 12 Frauen und 1 Mann. Der mittlere Blutdruck im Liegen, gemessen nach Riva Rocci, betrug am ersten Tag der Untersuchung systolisch: 177 $\pm$ 23 mm Hg, diastolisch: 98 $\pm$ 17 mm Hg.

Die Diagnose der essentiellen Hypertonie wurde nach Ausschluß sämtlicher sekundärer Hochdruckformen gestellt (82). Die Diagnose gründet sich auf die anamnestischen Angaben, die klinische Untersuchung, das Elektrokardiogramm, die Labordiagnostik von Serum- und Urinelektrolyten und harnpflichtigen Substanzen, auf den Urinstatus, die endogene Kreatinin-Clearance, das Infusionsurogramm, das Isotopennephrogramm und die Nierenszintigraphie. Weiterhin wurde der Säure-Basen-Haushalt analysiert, der Augenhintergrund beurteilt und Schilddrüsenfunktionstests durchgeführt. In allen Fällen, in denen der Augenhintergrund untersucht wurde, wurden Veränderungen im Sinne eines Fundus hypertonicus (Stadium I - II nach Thiel (74)) diagnostiziert.

Tabelle 1: Klinische Daten der untersuchten Personen

Unters.Nr. Name Geschl.	Geburts- datum Journal Nr.	Diagnosen	RR (mm Hg)	F.h.
Gruppe I: Normotoniker				
1) D.A. ♀	16.06.50 0144/72	Verdacht auf Virusmyokarditis (ausgeschlossen)	130/70	-
2) D.A. ♀	16.12.17 0225/72	Rheumatoide Arthritis, Coxarthrose	130/70	-
3) K.L. ♀	09.02.14 2574/72	Periphere Durchblutungsstörungen	145/70	-
4) U.H. ♀	01.01.18 2085/72	Ulcus duodeni	110/70	-
5) P.H. ♂	10.04.49 2282/72	Alte, inaktive Lungentuberkulose, chron. destruierende Tracheobronchitis	120/80	-
6) S.E. ♀	30.12.41 3351/71	Verdacht auf chron. Pankreatitis	130/80	-
7) S.L. ♀	21.08.36 3687/71	Verdacht auf chron. Pankreatitis	130/80	-
8) T.M. ♀	02.05.21 1857/72	Asthma bronchiale, Hypercholesterinämie	110/80	-
Gruppe II: Hypertoniker				
9) D.L. ♀	08.12.17 3709/71	Spastisches Colon	200/105	+

10)	D.E. ♀	28.07.96 3508/71	Diabetes mellitus, Emphysem Herzinsuffizienz	200/90	+
11)	E.E. ♀	11.03.29 2188/72	Hyperthyreose	155/100	-
12)	F.L. ♀	20.01.11 3484/71	Zustand nach Subarachnoidalblutung	160/90	-
13)	H.M. ♀	10.07.23 3634/71	Asymptomatischer Diabetes mellitus	190/100	+
14)	H.E. ♀	30.05.20 0434/72	Diabetes mellitus	220/110	+
15)	H.J. ♀	09.08.21 0410/72	Adipositas, Hypercholesterinämie	190/100	+
16)	L.K. o	02.01.07 1300/72	Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Emphysem	180/110	-
17)	S.M. ♀	25.06.31 2052/72	Adipositas, Hyperinsulinismus	160/100	-
18)	S.M. ♀	01.02.29 3169/71	Hypercholesterinämie	170/90	+
19)	S.E. ♀	24.10.36 0053/72	Blockwirbelbildung $C_{2/3}$	150/110	+
20)	S.M. ♀	04.10.08 1422/72	Cholelithiasis	190/100	+
21)	W.D. ♀	01.03.18 3492/71	Zustand nach Mitralklappenersatz, Hämolyse, Arrhythmie	180/70	+

Bis auf einen Patienten mit Fettleber bestanden keine Anzeichen auf Lebererkrankungen, ebenso konnten Erkrankungen der Nieren ausgeschlossen werden. Zwei Patientinnen (Untersuchungs-Nr. 10 und 21), die bei stationärer Aufnahme Zeichen einer Herzinsuffizienz aufwiesen, wurden vor Beginn der Studie durch Digitalismedikation rekompensiert. Bei keinem der Patienten wurde röntgenologisch eine Herzdilatation nachgewiesen. Der Diabetes mellitus eines Hypertonikers (Untersuchungs-Nr. 10) wurde mit Buformin (Silubin retard^{R}, Grünenthal) und Glibenclamid (Euglucon^{R}, Hoechst/Boehringer Mannheim) behandelt. Bei zwei weiteren Hypertonikern (Untersuchungs-Nr. 14 und 16) war der Diabetes mit einer Diät von 120 KH beherrschbar.

Bei drei Patientinnen (Untersuchungs-Nr. 9, 15 und 19) mit essentieller Hypertonie wurden im Verlauf des stationären Aufenthaltes neben erhöhten auch normale Blutdruckwerte gemessen (sog. labile Hypertoniker). Keiner der untersuchten Hypertoniker bot Anzeichen eines malignen Hypertonus. Eine Patientin (Untersuchungs-Nr. 21) stand unter einer Dauertherapie mit Aldactone; die Medikation wurde unverändert während der Studie weitergeführt.

3.2. Verlauf der Studie

Die Studie erstreckte sich auf insgesamt 11 Tage. Während der gesamten Zeit erhielten die Patienten eine natriumarme Diät von etwa 60 mval/die (sog. Herzschonkost).

Von jeweils 7 Uhr bis 7 Uhr des darauffolgenden Tages wurde der Urin gesammelt. Die Entleerung der Blase erfolgte durch spontane Miktion. Im 24-Stunden-Urin jeden Tages wurde das Volumen und die Ausscheidung von: Natrium, Chlor, Calcium und Kreatinin gemessen und am 1., 4., 5., 6., 8. und 11. Tag der Urinstatus bestimmt.

Die Patienten wurden jeden Morgen vor Nahrungsaufnahme gewogen. Der Blutdruck wurde täglich im Liegen und Stehen gemessen. Sämtliche Blutentnahmen, mit Ausnahme der Blutprobe zur Bestimmung der PRC nach aktiver Orthostase erfolgten unter Ruhebedingungen (mindestens 8-stündige Bettruhe, keine Nahrungsaufnahme vor der Blutentnahme).

Am Morgen des ersten Tages wurde den Patienten um 8 Uhr an einer Cubitalvene Blut entnommen zur Bestimmung der Serumelektrolyte: Natrium, Kalium, Calcium, Chlor und Phosphor. Weiterhin wurden im Serum folgende Parameter bestimmt: Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Gesamtbilirubin, Gesamteiweiß, Albumin, Cholesterin, GOT, GPT, LDH, alkalische Phosphatase und der Serumzucker. Außerdem wurde der Hämatokrit bestimmt und ein Differentialblutbild angefertigt. Das gleiche Untersuchungsprogramm wurde am 4., 5., 6., 8. und 11. Tag durchgeführt. An den Tagen 2, 3, 7, 9 und 10 wurden lediglich die Urinanalysen vorgenommen. Die Bestimmung des Säure-Basen-Status (pH-Wert, pCO_2, Standardbikarbonat) erfolgte zu Beginn und gegen Ende der Studie.

Zusätzlich zu den Blutentnahmen für die laborchemischen Untersuchungen wurden den Patienten am 4., 5., 6., 8. und 11. Tag um 8 Uhr morgens unter Ruhebedingungen 5,0 ml Venenblut zur Reninbestimmung entnommen. Gegen 11.30 Uhr erfolgte eine weitere Entnahme von 5,0 ml Venenblut nach aktiver Orthostase zur Bestimmung der PRC. Gleich nach der Entnahme wurden die Proben gekühlt.

Die ersten 4 Tage der Studie galten als Kontrollperiode. Vom 5. - 11. Tag einschließlich erhielten die Patienten nach dem Mittagessen 5,0 mg Metolazon (Zaroxolyn^R, Mack) oral.

Aus dem oben beschriebenen Schema folgt, daß die Tage 4 und 5 in Bezug auf die Parameter, die im Blut gemessen

wurden, die Basiswerte der Untersuchung darstellen, daß jedoch nur der 4. Tag hinsichtlich des 24-Stunden-Urins zum Ausgangswert der Studie wurde. Weiterhin ergibt sich, daß während der Metolazon-Therapie (Beginn nach dem Mittagessen am 5. Tag) der 6., 8. und 11. Tag zu den Bezugstagen hinsichtlich der PRC und der Serumwerte wurden, wogegen die Tage vom 5. - 11. Tag einschließlich als die Bezugspunkte der therapieabhängigen Veränderungen der Urinausscheidung anzusehen sind.

Eine Kaliumsubstitution mit Kalinor^{R}-Brausetabletten (Nordmark) wurde in der Regel bei Absinken des Serumkaliumspiegels unter 3,3 mval/l durchgeführt. In den meisten Fällen erfolgte die Substitution mit einer Dosis von 40 bis 120 mval K^{+}/die (1 - 3 Tabletten) vom 8. oder 9. Tag an.

4. Ergebnisse

4.1. Basiswerte unter Natriumrestriktion

4.1.1. Normotoniker

Der Wert der PRC unter Grundumsatzbedingungen betrug im Mittel am 4. Tag 1,7 ± 1,4 und am 5. Tag 1,5 ± 1,2 ng Angiotensin/ml·h; unter aktiver Orthostase am 4. Tag 3,4 ± 3,8 und am 5. Tag 5,7 ± 6,9 ng Angiotensin/ml·h. Die Werte liegen deutlich über denen von Gesunden bei freier Kochsalzzufuhr. Die PRC unter aktiver Orthostase stieg im Mittel von 4. und 5. Tag um das 2,8-fache der PRC unter Grundumsatzbedingungen an.

Der Ausgangswert des Blutdrucks betrug am 4. und 5. Tag im Mittel systolisch 118 mg Hg, diastolisch 70 mm Hg, der Hämatokrit im Mittel der beiden Tage 40,1 ± 3,8 %.

Die Serumwerte von Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Gesamtbilirubin, Cholesterin, Zucker, Gesamteiweiß, Albumin, GOT, GPT, LDH, alkalische Phosphatase, der Elektrolyte: Natrium, Kalium, Chlor, Calcium und Phosphor lagen am 4. und 5. Tag im Normbereich.

Die Urinmenge am 4. Tag betrug 782 ± 487 ml/24 Stunden, die Natriumexkretion am gleichen Tag 77,6 ± 83,7 mval/24 Stunden und lag damit deutlich unterhalb der unteren Grenze des Normbereichs für Personen unter freier Diät (120 - 220 mval/24 Stunden)[1]; ebenso verhielten sich die Kaliumexkretion mit 27,0 ± 13,7 mval/24 Stunden (Normbereich: 35 - 80 mval/24 h) und die Chlorexkretion mit 70,9 ± 76,1

---

[1] Alle in der Studie gemachten Angaben der jeweils oberen und unteren Grenze des Normbereichs beziehen sich auf die Normalwerttabelle mit dem Stand vom 1.2.1972 der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen und beziehen sich auf freie Kost.

mval/24 h (Normbereich: 120 - 240 mval/24 h). Die Calciumausscheidung lag mit 7,4 ± 4,5 mval/24 h an der oberen Normgrenze (2,5 - 7,5 mval/24 h). Die Ausscheidung von Kreatinin betrug am 4. Tag im Mittel 1063 ± 373 mg/24 h (Normalwerte 1000 - 1500 mg/24 h).

4.1.2. Hypertoniker

Die PRC betrug unter Grundumsatzbedingungen am 4. Tag 1,0 ± 0,8 und am 5. Tag 1,1 ± 1,0 ng Angiotensin/ml·h; unter aktiver Orthostase am 4. Tag 2,7 ± 2,8 und am 5. Tag 2,5 ± 2,3 ng Angiotensin/ml·h. Die Mittelwerte der PRC bei den Hypertonikern im Mittel von 4. und 5. Tag waren deutlich niedriger als bei den Normotonikern, unterschieden sich aber unter Ruhebedingungen nicht signifikant ($p < 0,1$), dagegen ergab sich ein signifikant ($p < 0,05$) kleinerer PRC-Wert bei den Hypertonikern gegenüber den Normotonikern bei aktiver Orthostase.

Die Hypertonie-Patienten kann man in eine größere Gruppe mit normal stimulierbarer PRC und eine kleinere Gruppe mit subnormalem Anstieg der PRC einteilen. Unter den 13 Hypertonikern fanden sich 5 mit keinem oder subnormalem Anstieg der PRC am 4. und 5. Tag bei aktiver Orthostase. Das Auswahlkriterium dabei war, daß sie mindestens an einem der beiden Tage keinen Anstieg ihrer PRC zeigten.

Berechnet man den mittleren Anstieg der PRC im Mittel von 4. und 5. Tag, so findet sich bei der Gesamtzahl der Hypertoniker ein Anstieg um das 2,5-fache unter aktiver Orthostase. Setzt man den Wert dieses Anstieg bei den Normotonikern = 100 %, so ergibt sich bei der Gruppe der normal stimulierbaren Hypertoniker ein Anstieg von 99,3 %, bei der Gruppe mit keinem oder nur subnormalem Anstieg der PRC ein

Wert von 48,8 % und damit ein deutlich unterschiedliches Verhalten.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in bezug auf Serumnatrium ($p<0,8$), Serumkalium ($p<0,7$) und Natriumausscheidung im Urin ($p<0,5$) bestand nicht, dagegen lag die Kaliumexkretion am 4. Tag in der Gruppe der mangelhaft stimulierbaren Hypertoniker mit 36 $\pm$ 10 mval/24 h gegenüber der Gruppe mit normalem Verhalten mit 28 $\pm$ 6,7 mval/24 h deutlich, aber nicht signifikant ($p<0,1$) höher.

Der Ausgangswert des Blutdrucks betrug am 4. und 5. Tag im Mittel systolisch 162 mm Hg, diastolisch 91 mm Hg, der Hämatokrit 39,4 $\pm$ 3,6 %.

Der Mittelwert des Körpergewichts der Hypertoniker im Mittel von 4. und 5. Tag lag mit 70,5 kg um 6,5 kg über dem Gewicht der Normotoniker.

Die in der Studie aufgeführten Basiswerte des Serums (arithmetisches Mittel der Werte des 4. und 5. Tages) lagen mit Ausnahme der Blutzuckerbestimmungen bei drei Hypertonikern mit Diabetes mellitus und den Cholesterinmessungen bei drei Hypertonikern mit Hypercholesterinämie im Normbereich.

Der Mittelwert der Urinausscheidung am 4. Tag betrug 789 $\pm$ 297 ml/24 h. Ähnlich wie bei den Normotonikern lag die Exkretion von Natrium mit 61,4 $\pm$ 25,3 mval/24 h, von Kalium mit 31,3 $\pm$ 8,6 mval/24 h und von Chlor mit 56,7 $\pm$ 26,8 mval/24 h deutlich unterhalb des Normbereichs, während die Calciumausscheidung mit 5,5 $\pm$ 4,5 mval/24 h keine Abweichung von der Norm aufwies. Der Mittelwert der Kreatininausscheidung im Urin am 4. Tag betrug 868 $\pm$ 296 mg/24 Stunden.

4.2. Metolazontherapie

4.2.1. Plasma-Renin-Konzentration

Zur Berechnung der Veränderungen der PRC unter Metolazon-Therapie im Vergleich mit den Vorwerten, dem arithmetischen Mittel aus 4. und 5. Tag, wurde der 8. Tag gewählt. Am 11. Tag war es einigen Patienten nicht mehr möglich, infolge der ausgeprägten Kaliopenie und der dadurch bedingten Adynamie, eine aktive Orthostase einzuhalten. Außerdem mußte bei den meisten Patienten am 8. oder 9. Tag mit der Kaliumsubstitution begonnen werden.

Eine Übersicht über die absoluten Werte der PRC vor und nach Metolazon-Therapie bei Normotonikern und Hypertonikern gibt Tabelle 2 und Abbildung 1.

Bei den Normotonikern betrug der aus den einzelnen Paardifferenzen errechnete mittlere Anstieg aus dem arithmetischen Mittel von 4. und 5. Tag und dem Wert des 8. Tages + 14,7 ± 11,5 ng Angiotensin/ml·h ($p < 0,01$) unter Ruhebedingungen, + 27,0 ± 22,8 ng Angiotensin/ml·h ($p < 0,025$) unter aktiver Orthostase.

Die errechneten mittleren Anstiege bei den Hypertonikern aus den einzelnen Paardifferenzen von 4. und 5. Tag gegenüber dem 8. Tag betrugen + 3,3 ± 11,4 ng Angiotensin/ml·h ($p < 0,05$) bei Ruhebedingungen und + 15,9 ± 22,0 ng Angiotensin/ml·h ($p < 0,025$) bei Orthostase. Die Mittelwerte der PRC unter Ruhebedingungen und unter aktiver Orthostase lagen bei den Normotonikern deutlich höher als bei den Hypertonikern, unterschieden sich aber am 8. Tag nicht signifikant (Grundumsatz und Orthostase: $p < 0,3$).

Der aus den individuellen Paardifferenzen errechnete Anstieg der PRC der Normotoniker unter Metolazon-Therapie,

Tabelle 2: Plasma-Renin-Konzentration vor und nach Metolazongabe.

Gr. = Grundumsatzbedingungen, Ort. = aktive Orthostase

Unters. Nr.	4.Tag		5.Tag		6.Tag		8.Tag		11.Tag	
	Gr./Ort.		Gr./Ort.		Gr./Ort.		Gr./Ort.		Gr./Ort.	
I. Normotoniker										
1)	3,1	2,0	1,7	2,3	4,4	12,8	16,1	26,7	12,9	23,9
2)	3,8	12,4	3,3	21,1	9,4	40,0	40,0	87,4	32,0	42,6
3)	0,3	0,4	0,4	0,5	2,0	3,1	4,9	7,0	6,5	9,0
4)	0,6	2,1	0,2	1,7	3,1	8,0	7,1	12,9	5,1	30,0
5)	3,1	4,5	3,3	9,9	10,5	16,9	30,3	44,7	17,0	26,0
6)	1,3	2,1	0,8	2,1	0,9	1,9	5,2	9,1	10,9	11,6
7)	1,0	1,8	1,5	1,7	2,5	4,7	15,3	-	9,8	13,3
8)	0,5	1,9	1,1	6,6	5,2	46,7	12,9	35,9	55,3	61,0
Mittelwert	1,7	3,4	1,5	5,7	4,7	16,8	16,5	32,0	18,7	27,2
Standardabw.	1,4	3,8	1,2	7,0	3,5	17,2	12,6	28,2	17,0	17,6
II. a) Hypertoniker ("normale PRC")										
9)	1,1	5,2	2,7	5,7	4,1	7,6	6,2	10,9	7,3	7,3
10)	0,4	1,5	0,7	1,4	0,9	3,6	4,7	10,6	4,3	8,5
13)	1,7	8,1	1,2	6,3	10,5	21,8	41,6	92,0	42,7	70,7
15)	2,0	3,0	1,5	2,8	1,8	7,2	10,6	26,7	11,0	15,1
17)	0,5	2,2	0,5	2,3	4,3	13,3	25,0	27,6	27,9[1]	25,0[1]
18)	0,6	1,0	0,5	1,3	2,0	5,3	8,1	16,9	12,3	19,3
20)	0,6	1,3	0,8	2,3	1,2	1,7	2,9	6,1	4,7	14,4
21)	3,2	8,3	3,5	6,7	4,2	14,4	4,0	18,9	2,9	7,7

[1] PRC-Wert, nachdem am 9. Tag die Therapie mit Metolazon abgesetzt werden mußte. Die Werte wurden in der Berechnung nicht berücksichtigt.

Fortsetzung zu Tabelle 2:

Unters. Nr.	4.Tag		5.Tag		6.Tag		8.Tag		11.Tag	
	Gr./Ort.		Gr./Ort.		Gr./Ort.		Gr./Ort.		Gr./Ort.	
Mittelwert	1,3	3,8	1,4	3,6	3,6	9,4	12,9	26,2	12,2	20,4
Standardabw.	1,0	2,8	1,1	2,2	3,1	6,7	13,6	27,6	13,9	22,6
II. b) Hypertoniker ("subnormale PRC")										
11)	0,8	0,7	0,3	0,8	0,6	0,7	0,9	2,5	1,9	1,1
12)	0,7	0,9	1,1	0,9	2,4	2,0	7,7	11,8	8,6	12,3
14)	0,5	1,6	0,5	0,5	0,9	2,5	2,5	5,6	2,0	2,1
16)	0,9	0,9	0,4	0,9	1,3	1,4	3,9	4,7	-	-
19)	0,3	0,3	0,0	0,0	0,3	1,3	4,3	6,5	10,0	10,1
Mittelwert	0,6	0,9	0,5	0,6	1,1	1,6	3,9	6,2	5,6	6,4
Standardabw.	0,2	0,5	0,4	0,4	0,8	0,7	2,5	3,5	4,3	5,6
III) Hypertoniker (a + b)										
Mittelwert	1,0	2,7	1,0	2,4	2,6	6,4	9,4	18,5	9,8	15,3
Standardabw.	0,8	2,7	1,0	2,3	2,7	6,5	11,4	23,5	11,5	19,1

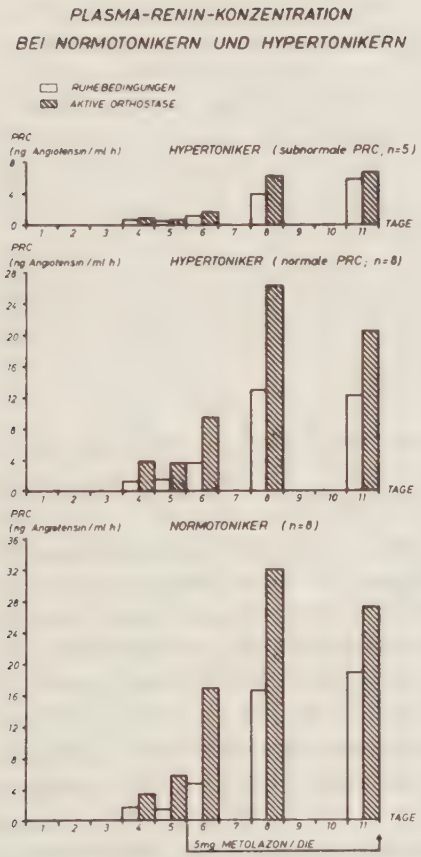
PLASMA-RENIN-KONZENTRATION
BEI NORMOTONIKERN UND HYPERTONIKERN
RUHEBEDINGUNGEN
AKTIVE ORTHOSTASE
PRC
(ng Angiotensin / ml h)
HYPERTONIKER (subnormale PRC; n=5)
HYPERTONIKER (normale PRC; n=8)
NORMOTONIKER (n=8)
TAGE
5mg METOLAZON / DIE

Abbildung 1

aus dem arithmetischen Mittel von 4. und 5. Tag und dem Wert des 8. Tages war unter Ruhebedingungen ($p < 0,3$) und nach aktiver Orthostase ($p < 0,4$) nicht signifikant höher.

Bei Einordnung der Hypertoniker in eine Gruppe mit normaler PRC und eine Gruppe mit subnormaler, vermindert stimulierbarer PRC finden sich diese Unterschiede nicht nur definitionsgemäß vor der Diuretika-Gabe, sondern noch deutlicher nach 4-tägiger Metolazon-Gabe. Der Mittelwert der PRC der mangelhaft stimulierbaren Hypertoniker unter Ruhebedingungen mit 3,9 $\pm$ 2,5 ng Angiotensin/ml·h liegt deutlich unter dem Wert der normal stimulierbaren Gruppe mit 12,9 $\pm$ 13,6 ng Angiotensin/ml·h, ebenso verhalten sich die Mittelwerte der PRC unter Orthostase in der ersten Gruppe mit 6,2 $\pm$ 3,5 ng Angiotensin/ml.h und in der zweiten Gruppe mit 26,2 $\pm$ 27,6 Angiotensin/ml·h.

Am 8. Tag der Studie liegt der prozentuale Anstieg der PRC bei den Hypertonikern mit subnormaler Stimulierbarkeit des Renins bei 83 %, wenn man den Anstieg von Ruhe zu Orthostase bei den Normotonikern = 100 % setzt. Berücksichtigt man, daß die größere Gruppe der Hypertoniker einen gleich großen Anstieg der PRC wie die Normotoniker unter Orthostase zeigten, erfolgte eine Steigerung der Stimulierung des Renins, im Vergleich mit der Vorperiode, um etwa 30 %.

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf das Serumnatrium ($p < 0,7$) und Serumkalium ($p < 0,8$), jeweils am 8. Tag, und die Ausscheidung von Natrium im Urin am 6. Tag ($p < 0,9$), bestanden nicht. Eine Ausnahme bildete die Kaliumexkretion am 6. Tag mit einer signifikant ($p < 0,05$) höheren Ausscheidung von 76 $\pm$ 19 mval/24 h bei der Gruppe mit subnormalem Anstieg des Renins in der Vorperiode, im Vergleich mit der Exkretion von 55 $\pm$ 10 mval/24 h in der Gruppe mit normaler Stimulierbarkeit der PRC.

4.2.2. Blutdruck

Eine Übersicht über das Blutdruckverhalten im Liegen zeigt Abb. 2.

Der Mittelwert des Blutdrucks im Liegen lag bei den Normotonikern am 11. Tag systolisch bei 119 ± 14 mm Hg, diastolisch bei 75 ± 5 mm Hg, hatte sich also während der Metolazontherapie nicht verändert. Der mittlere systolische Blutdruck im Liegen betrug bei den Hypertonikern am 11. Tag 147 ± 15 mm Hg, der diastolische Blutdruck 92 ± 8 mm Hg und hatte in Bezug auf den systolischen Wert nicht signifikant ($p < 0,4$) abgenommen. Der Mittelwert des Blutdrucks der Normotoniker und Hypertoniker im Stehen zeigte das gleiche Verhalten wie im Liegen, bei den Hypertonikern jedoch mit einem signifikanten ($p < 0,01$) Abfall des systolischen Drucks bis zum 8. Tag. Der mittlere Abfall, errechnet aus den einzelnen Paardifferenzen, betrug - 10 ± 7 mm Hg.

4.2.3. Hämatokrit und Blutbild

Eine Übersicht über die Mittelwerte des Hämatokrits zeigt Tabelle 5.

In der Gruppe der Normotoniker, wie auch bei den Hypertonikern erhöhte sich der Hämatokrit bis zum 8. Tag signifikant, bei den Normotonikern um den mittleren Anstieg von + 3,3 ± 2,5 % ($p < 0,01$), bei den Hypertonikern um + 3,0 ± 3,2 % ($p < 0,005$).

Die Zahl der Leukozyten und Thrombozyten blieb während der ganzen Studie unbeeinflußt, auch zeigten sich im Differentialblutbild bis zum Ende der Untersuchung keine Veränderungen.

4.2.4. Körpergewicht

Das mittlere Gewicht der Normotoniker und Hypertoniker nahm bis zum 8. Tag um etwa 4 kg ab. Ob nur die diuretische

BLUTDRUCKVERHALTEN VON NORMOTONIKERN UND HYPERTONIKERN

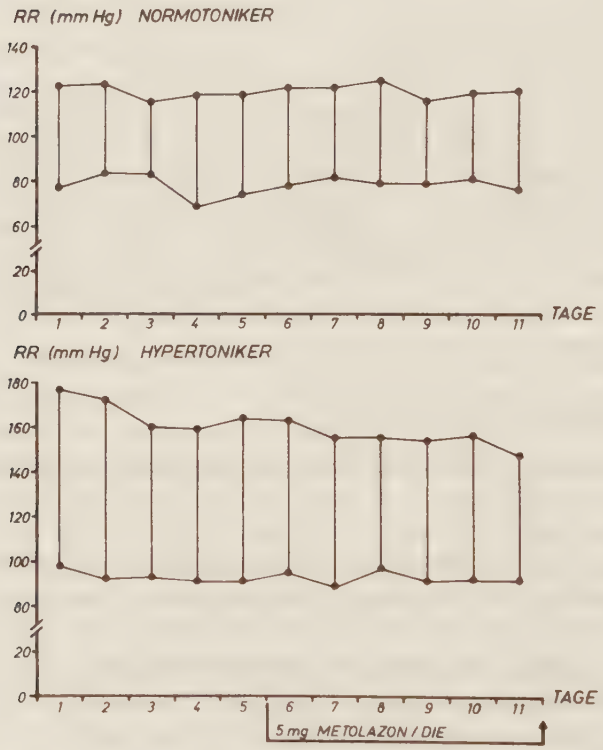

Abbildung 2

Wirkung von Metolazon oder auch die Diät bei der Abnahme des Gewichts der Patienten eine Rolle gespielt haben, kann nicht entschieden werden.

4.2.5. Serumwerte

4.2.5.1. Elektrolyte

a) Natrium

Eine Übersicht über die absoluten Werte des Serumnatriums von Normotonikern und Hypertonikern vor und nach Metolazontherapie gibt Tabelle 3.

Bei den Normotonikern ergab sich aus dem Mittelwert der Tage 4 und 5 und dem 8. Tag ein nicht signifikanter ($p<0,1$) Abfall von $- 2 \pm 3$ mval/l. Der niedrigste absolute Wert betrug 131 mval/l (Normbereich: 130 - 150 mval/l).

Bei den Hypertonikern wurde der kleinste absolute Wert mit 127 mval/l gemessen und lag damit deutlich unterhalb der unteren Grenze der Norm. Aus den mittleren Paardifferenzen der Vorperiode und dem Wert des 8. Tages errechnet sich ein Abfall von $- 3 \pm 2$ mval/l. Dieser Abfall des Serumnatriums ist im Gegensatz zu dem der Normotoniker signifikant ($p<0,001$). Bei den Normotonikern lag der mittlere Wert des Serumnatriumspiegels am 8. Tag nicht signifikant höher als bei den Hypertonikern ($p<0,3$). Der mittlere Abfall des Natriumspiegels vom Ende der Vorperiode bis zum 8. Tag war bei den Hypertonikern nicht signifikant größer ($p<0,5$). Bei den Normotonikern erfolgte ein mehr kontinuierlicher Abfall des Natriums, während bei den Hypertonikern vom 5. auf den 6. Tag ein stärkerer Abfall zu registrieren war und sich dann ein Plateau ausbildete.

b) Kalium

Eine Übersicht der absoluten Werte des Serumkaliums von

Tabelle 3: Serumnatrium-Werte (mval/l) von Normotonikern und Hypertonikern vor und nach Metolazontherapie

Unters.Nr.	1.Tag	4.Tag	5.Tag	6.Tag	8.Tag	11.Tag
Normotoniker						
1)	135	139	136	136	133	137
2)	135	137	137	133	140	139
3)	144	136	-	139	135	134
4)	137	142	142	-	140	136
5)	-	136	139	133	136	134
6)	137	138	145	142	136	135
7)	-	138	133	136	135	135
8)	138	140	136	138	131	131
Mittelwert Standardabw.	138±3	138±2	138±4	137±3	136±3	135±2
Hypertoniker						
9)	138	139	135	130	132	138
10)	135	138	136	137	137	133
11)	136	140	140	140	137	132
12)	137	137	134	132	132	138
13)	134	135	136	128	130	129
14)	-	136	136	131	134	134
15)	138	138	136	130	134	135
16)	138	140	140	139	137	140
17)	141	137	139	137	137	-
18)	134	135	138	134	130	131
19)	136	136	137	135	132	137
20)	142	145	137	139	139	141
21)	135	131	131	131	129	127
Mittelwert Standardabw.	137±3	137±3	136±2	134±4	134±3	135±4

Normotonikern und Hypertonikern gibt Tabelle 4.

Die Mittelwerte des Serumkaliums der Normotoniker unterschritten die untere Grenze des Normbereichs von 3,6 mval/l ganz erheblich, der niedrigste absolute Wert wurde mit 2,4 mval/l gemessen. Der mittlere, kontinuierliche Abfall des Kaliums von der Vorperiode bis zum 8. Tag war hoch signifikant ($p < 0{,}001$) und betrug, errechnet aus den einzelnen Paardifferenzen, $- 0{,}8 \pm 0{,}3$ mval/l.

Die Abnahme des Kaliumspiegels im Serum war bei den Hypertonikern nicht so erheblich wie bei den Normotonikern, unterschritt aber auch hier den Normbereich. Der kleinste absolute Wert betrug 2,5 mval/l. Der mittlere Abfall betrug $- 0{,}7 \pm 0{,}4$ mval/l ($p < 0{,}001$).

c) Chlor

Mittelwerte siehe Tabelle 5.
Bei den Normotonikern unterschritten die Mittelwerte am letzten Tag der Studie den unteren Grenzwert der Norm von 96 mval/l. Der Mittelwert der Abnahme bis zum 8. Tag, errechnet aus den einzelnen Paardifferenzen, betrug $- 10 \pm 5$ mval/l ($p < 0{,}001$). Der niedrigste Absolutwert wurde mit 86 mval/l bestimmt.

Bei den Hypertonikern errechnete sich der mittlere Abfall des Serumchlorspiegels bis zum 8. Tag mit $- 8 \pm 4$ mval/l ($p < 0{,}001$), der kleinste absolute Wert wurde mit 88 mval/l gemessen.

d) Calcium
Mittelwerte siehe Tabelle 5.
Der Serumcalciumspiegel zeigte im Vergleich zur Vorperiode bis zum 8. Tag, errechnet aus den einzelnen Paardifferenzen, bei den Normotonikern einen geringen, aber

Tabelle 4: Serumkalium-Werte (mval/l) von Normotonikern und Hypertonikern vor und nach Metolazontherapie.

Normotoniker						
Unters.Nr.	1.Tag	4.Tag	5.Tag	6.Tag	8.Tag	11.Tag
1)	3,8	3,9	4,0	3,3	2,8	2,7
2)	3,9	3,7	4,0	3,3	3,0	2,6
3)	3,8	4,0	-	3,4	3,6	3,0
4)	3,7	4,1	4,8	-	3,7	3,4
5)	-	3,8	4,1	3,4	2,9	2,7
6)	4,1	3,9	4,5	4,5	3,9	2,4
7)	-	3,8	3,8	3,3	2,8	2,5
8)	3,5	4,3	4,4	3,9	3,4	2,5
Mittelwert Standardabw.	3,8±1,7	3,9±0,2	4,2±0,3	3,6±0,5	3,3±0,4	2,7±0,3
Hypertoniker						
9)	4,4	4,1	4,0	3,8	3,3	3,7
10)	3,9	4,0	4,0	3,8	3,8	3,3
11)	3,8	3,6	3,7	3,5	3,1	4,4
12)	4,1	4,0	3,7	3,5	3,0	3,5
13)	3,6	4,0	4,2	3,4	3,2	2,9
14)	-	4,1	4,5	2,9	3,0	2,7
15)	4,1	4,3	4,2	3,4	3,5	2,7
16)	4,0	4,0	4,3	3,8	3,7	3,3
17)	3,9	3,9	4,0	3,2	2,7	-
18)	4,0	3,5	3,7	3,4	2,8	2,8
19)	3,6	4,0	4,2	3,5	2,9	2,5
20)	4,7	4,7	4,2	4,1	4,5	3,7
21)	4,0	3,7	3,9	3,4	3,2	3,4
Mittelwert Standardabw.	4,0±0,3	4,0±0,3	4,0±0,3	3,5±0,3	3,3±0,5	3,2±0,5

Tabelle 5: Hämatokrit, harnpflichtige Substanzen, Calcium, Phosphor und Chlor im Serum

Gruppe	1. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	8.Tag	11. Tag
Hämatokrit (%)						
N	39,9 ± 3,1	40,3 ± 4,2	39,9 ± 3,4	41,4 ± 4,0	43,4 ± 3,5	40,4 ± 2,3
H	39,8 ± 2,4	39,5 ± 3,2	39,2 ± 3,9	41,4 ± 3,3	42,4 ± 3,0	40,7 ± 3,0
Harnsäure (mg/100 ml)						
N	6,0 ± 1,6	5,6 ± 1,5	5,7 ± 1,6	6,3 ± 1,5	7,9 ± 2,1	8,0 ± 2,7
H	5,0 ± 1,4	5,0 ± 1,1	4,8 ± 1,1	5,6 ± 1,2	7,1 ± 1,4	6,4 ± 2,6
Harnstoff (mg/100 ml)						
N	25 ± 12	28 ± 6	31 ± 8	27 ± 5	32 ± 14	42 ± 12
H	32 ± 10	33 ± 11	30 ± 9	27 ± 9	40 ± 11	45 ± 13
Kreatinin (mg/100 ml)						
N	0,9 ± 0,3	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,4	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,3	0,8 ± 0,3
H	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2
Calcium (mval/l)						
N	4,9 ± 0,2	4,9 ± 0,3	5,0 ± 0,3	5,1 ± 0,3	5,3 ± 0,3	5,2 ± 0,3
H	4,9 ± 0,2	4,9 ± 0,3	5,0 ± 0,3	5,1 ± 0,3	5,2 ± 0,3	5,0 ± 0,2

Fortsetzung von Tabelle 5:

Phosphor (mval/l)						
N	2,3 ± 0,3	2,5 ± 0,4	2,3 ± 0,6	2,5 ± 0,4	2,6 ± 0,5	2,3 ± 0,3
H	2,0 ± 0,5	2,0 ± 0,4	2,1 ± 0,4	2,4 ± 0,4	2,5 ± 0,4	2,2 ± 0,4
Chlor (mval/l)						
N	106 ± 2	107 ± 2	106 ± 2	101 ± 4	96 ± 5	94 ± 4
H	106 ± 3	105 ± 4	106 ± 3	100 ± 3	98 ± 4	96 ± 4

Zeichenerklärung: Angegeben sind Mittelwerte ± Standardabweichung,
N = Normotoniker, H = Hypertoniker

signifikanten ($p < 0,05$) Anstieg von + 0,3 ± 0,3 mval/l. Ebenso stieg in der Gruppe der Hypertoniker das Serumcalcium mit + 0,3 ± 0,3 mval/l ($p < 0,005$) leicht an. Es blieb aber mit dem höchsten mittleren Wert von 5,3 ± 0,3 mval/l bei beiden Gruppen im Normbereich (4,1 - 5,8 mval/l). Der höchste Absolutwert betrug 5,8 mval/l.

e) Phosphor

Mittelwerte siehe Tabelle 5.
Ähnlich wie das Calcium zeigte auch der Serumphosphor einen geringen Anstieg bis zum 8. Tag von + 0,3 ± 0,2 mval/l ($p < 0,02$) bei den Normotonikern und eine Zunahme von + 0,5 ± 0,4 mval/l ($p < 0,005$) bei den Hypertonikern. Der höchste Mittelwert von 2,6 ± 0,5 mval/l lag im Normbereich (1,4 - 2,8 mval/l), der höchste absolute Wert betrug 3,4 mval/l. Ebenso wie beim Serumcalcium nahmen die Mittelwerte bis zum 8. Tag kontinuierlich zu, fielen aber bis zum 11. Tag, teilweise bis auf Ausgangswerte ab.

4.2.5.2. Weitere Bestimmungen

a) Harnsäure

Übersicht siehe Tabelle 5.

Bei den Normotonikern stiegen die Mittelwerte der Harnsäure während der Studie kontinuierlich an und überschritten den oberen Normbereich (7,6 mg/100 ml). Der mittlere Anstieg bis zum 8. Tag betrug + 2,3 ± 0,9 mg/100 ml ($p < 0,001$), der höchste Absolutwert betrug 11,8 mg/100 ml.

Bei den Hypertonikern stieg bis zum 8. Tag der Harnsäurespiegel im Mittel um + 2,2 ± 1,2 mg/100 ml hochsignifikant ($p < 0,001$) an. Als höchster Absolutwert wurden 9,7 mg/100 ml gemessen.

b) Harnstoff

Übersicht siehe Tabelle 5.

In der Gruppe der Normotoniker betrug der mittlere, kontinuierliche Anstieg bis zum 8. Tag + 6 ± 5 mg/100 ml ($p < 0,02$), bis zum 11. Tag + 12 ± 8 mg/100 ml ($p < 0,005$). Der höchste absolute Wert überschritt mit 62 mg/100 ml erheblich die obere Grenze des Normbereichs (12 - 46 mg/100 ml).

Bei den Hypertonikern lag der Mittelwert des Harnstoffs am 11. Tag knapp unterhalb der oberen Grenze der Norm. Der mittlere Anstieg bis zum 8. Tag betrug + 8 ± 7 mg/100 ml ($p < 0,001$); bis zum 11. Tag + 14 ± 7 mg/100 ml ($p < 0,001$) und übertraf damit im Mittel den der Normotoniker. Der höchste Absolutwert wurde mit 74 mg/100 ml gemessen.

c) Kreatinin

Übersicht siehe Tabelle 5.

Der geringe, mittlere Anstieg des Kreatinins bei den Normotonikern bis zum 8. Tag wurde mit + 0,2 ± 0,2 mg/100 ml ($p < 0,02$) gemessen. Der höchste Absolutwert betrug 1,4 mg/100 ml (Normbereich: 0,5 - 1,2 mg/100 ml).

Bei den Hypertonikern betrug der mittlere Anstieg bis zum 8. Tag + 0,2 ± 0,2 mg/100 ml ($p < 0,025$), der höchste absolute Wert 1,3 mg/100 ml.

d) Blutzucker

Der Nüchternblutzucker bei den Normotonikern stieg von der Vorperiode bis zum 8. Tag im Mittel um + 18 ± 9 mg/100 ml signifikant an ($p < 0,001$).

Bei den Hypertonikern, die Diabetiker wurden für diese

Berechnung nicht berücksichtigt, war bis zum 8. Tag ein mittlerer signifikanter Anstieg des Blutzuckers von + 8 ± 7 mg/100 ml zu verzeichnen ($p < 0,02$). Bei den Patienten mit der Untersuchungs-Nr. 10, 14 und 16, bei denen vor der Metolazontherapie schon erhöhte Werte gemessen worden waren, stieg der Blutzucker im Mittel um 24 mg/100 ml an.

Die Serumspiegel von: Gesamtbilirubin, Gesamteiweiß, Albumin, Cholesterin, GOT, GPT, LDH und die alkalische Phosphatase zeigten während der Therapie mit Metolazon keine Veränderungen.

4.2.6. Säure-Basen-Haushalt

Eine Übersicht über die absoluten Werte des Standardbikarbonats, des Kohlensäuredrucks und des pH-Wertes des Blutes zeigt Abbildung 3.

Wie aus der Abbildung ersichtlich ist, bildete sich während der Metolazon-Therapie bis zum 11. Tag in den meisten Fällen eine dekompensierte, metabolische Alkalose aus.

4.2.7. Urinausscheidung

Eine Zusammenfassung der Mittelwerte der Urinausscheidung zeigt Tabelle 6.

Abbildung 4 stellt die Mittelwerte der Natrium- und Kaliumexkretion bei Normotonikern und Hypertonikern dar. Es kam demnach bei sämtlichen Personengruppen nach Metolazongabe zu einem Anstieg von Urinmenge, Natrium-, Kalium- und Chlorausscheidung.

4.2.7.1. Urinmenge

Die mittlere Zunahme der Diurese bei den Normotonikern betrug vom 4./5.Tag + 228 ± 313 ml/24 Stunden ($p < 0,2$), vom

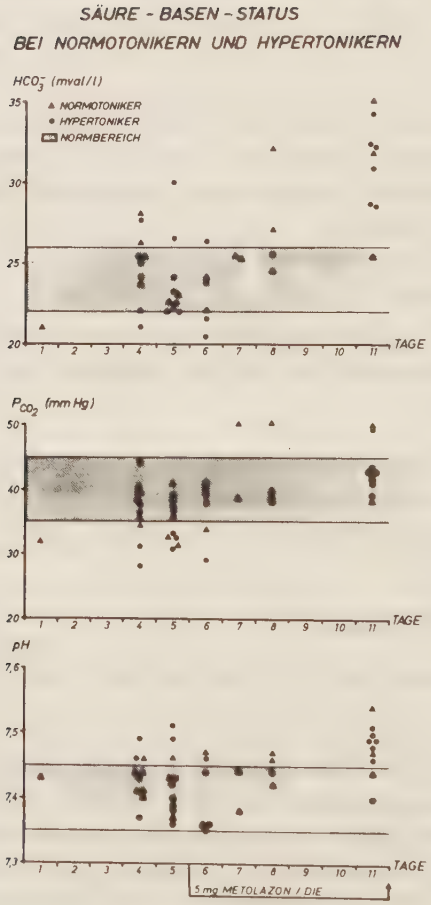
SÄURE - BASEN - STATUS
BEI NORMOTONIKERN UND HYPERTONIKERN
HCO_3^- (mval/l)
NORMOTONIKER
HYPERTONIKER
NORMBEREICH
35
30
25
20
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11
TAGE
P_{CO_2} (mm Hg)
50
40
30
20
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11
TAGE
pH
7,6
7,5
7,4
7,3
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11
TAGE
5 mg METOLAZON / DIE

Abbildung 3

4. auf den 6. Tag + 431 ± 560 ml/24 Stunden ($p<0,1$). Die Diurese war an beiden Tagen nicht signifikant größer als am 4. Tag.

Bei den Hypertonikern fand sich eine mittlere Steigerung der Diurese vom 4. auf den 5. Tag von + 473 ± 341 ml/24 Stunden ($p<0,001$) und vom 4. auf den 6. Tag von + 501 ± 244 ml/24 Stunden ($p<0,001$). Im Gegensatz zu der Zunahme der Diurese bei den Normotonikern war die Urinausscheidung bei den Hypertonikern am 5. und 6. Tag gegenüber dem Vorwert vom 4. Tag hochsignifikant gesteigert. Die verstärkte Urinausscheidung fand sich nur an den Tagen 5 und 6; Die Urinmenge am 7. Tag lag im Bereich der Werte der Vorperiode.

4.2.7.2. Urinelektrolyte

a) Natrium

Nach der gesteigerten Natriurese am 5. und 6. Tag sank bei den Normotonikern vom 7. Tage an die Natriumausscheidung bis auf Werte, die unter denen der Vorperiode lagen; am 11. Tag stieg die Natriumausscheidung wieder an. Die Zunahme der Natriumexkretion vom 4. auf den 5. Tag betrug + 26 ± 86 mval/24 Stunden ($p<0,5$), vom 4. auf den 6. Tag + 47 ± 56 mval/24 Stunden ($p<0,1$).

Der mittlere Anstieg der Natriumexkretion bei den Hypertonikern betrug am 5. Tag + 117 ± 60 mval/24 Stunden und am 6. Tag + 77 ± 43 mval/24 Stunden gegenüber dem Vorwert am 4. Tag; die Erhöhung der Natriumexkretion war an beiden Tagen signifikant ($p<0,001$). Die Natriumexkretion im 24-Stunden-Urin am 5. Tag war bei den Hypertonikern gegenüber den Normotonikern signifikant ($p<0,05$) höher. Die Zunahme der Natriumausscheidung am 5. Tag gegenüber dem 4. Tag war bei den Hypertonikern im Vergleich mit den Normotonikern signifikant ($p<0,02$) größer. In der

Vorperiode war die Natriumexkretion bei den Normotonikern höher als bei den Hypertonikern. Dieses Verhältnis kehrte sich während der Metolazon-Therapie um.

b) Kalium

Die Mittelwerte der Kaliumexkretion bei den Normotonikern waren im Gegensatz zur Natriumexkretion nicht rückläufig, sondern blieben weiterhin beträchtlich über den Ausgangswerten. Der mittlere Anstieg der Kaliumausscheidung betrug am 5. Tag + 9 $\pm$ 17 mval/24 Stunden ($p < 0,3$) und am 6. Tag + 31 $\pm$ 18 mval/24 Stunden ($p < 0,005$) gegenüber dem 4. Tag.

Wie bei den Normotonikern blieb bei den Hypertonikern die Kaliumexkretion bis zum Ende der Untersuchung gegenüber der Vorperiode stark erhöht. Die aus den Paardifferenzen errechnete, mittlere Zunahme betrug am 5. Tag + 12 $\pm$ 14 mval/24 Stunden ($p < 0,02$) und am 6. Tag + 30 $\pm$ 14 mval/24 Stunden ($p < 0,001$).

c) Chlor

Bei den Normotonikern betrug der mittlere Anstieg der Chlorexkretion vom 4. auf den 5. Tag + 42 $\pm$ 82 mval/24 Stunden ($p < 0,3$), vom 4. auf den 6. Tag + 94 $\pm$ 67 mval/24 Stunden ($p < 0,01$). Die Chlorexkretion nahm vom 7. - 10. Tag kontinuierlich ab und stieg am 11. Tag wieder an.

Der mittlere, aus den einzelnen Paardifferenzen errechnete Anstieg der Chlorexkretion bei den Hypertonikern betrug am 5. Tag + 140 $\pm$ 65 mval/24 Stunden ($p < 0,001$), am 6. Tag + 121 $\pm$ 57 mval/24 Stunden ($p < 0,001$). Vom 6. auf den 7. Tag fiel die Chlorexkretion stark ab.

d) Calcium

Die Calciumexkretion nahm bei Normotonikern und Hypertonikern vom 4. auf den 5. Tag, wie auch vom 4. auf den 6. Tag im Mittel leicht, aber nicht signifikant ab. Bei den Normotonikern erfolgte ein Abfall vom Vorwert von 7,4 ± 4,5 mval/24 Stunden bis auf einen Wert von 1,8 ± 1,3 mval/24 Stunden am 10. Tag. Im Gegensatz zu den Hypertonikern verringerte sich die Calciumexkretion vom 6. - 10. Tag kontinuierlich.

4.2.7.3. Urin-Kreatinin

Die Kreatininexkretion im 24-Stunden-Urin änderte sich bei den Normotonikern im Verlauf der ganzen Untersuchung nicht signifikant. Bei den Hypertonikern war am 8. Tag ein signifikanter ($p < 0,05$) Anstieg der Kreatininausscheidung gegenüber dem 4. Tag von + 232 ± 354 mg/24 Stunden zu verzeichnen.

Die endogene Kreatinin-Clearance nahm bei den Normotonikern vom Vorwert am 4. Tag mit 112 ± 31 ml/min. bis zum 8. Tag mit 86 ± 28 ml/min. ab. Bei den Hochdruckpatienten trat vom 4. Tag mit 86 ± 41 ml/min. bis zum 8. Tag mit 85 ± 38 ml/min. keine Änderung auf.

4.2.8. Korrelationsberechnungen

Zwischen PRC und Serumnatrium bestanden am 4. Tag bei den Normotonikern negative, nicht signifikante Korrelationen ($r = - 0,3758$, $p > 0,1$), bei den Hypertonikern negative im 10 % Niveau signifikante Korrelationen ($r = - 0,4923$, $p < 0,1$). PRC und Serumnatrium korrelierten am 8. Tag bei beiden Gruppen nicht signifikant. Ebenso fanden sich keine Korrelationen zwischen Natriumexkretion am 4. Tag und PRC am 5. Tag sowie zwischen Natriumausscheidung am 5. Tag und PRC am 6. Tag. Eine signifikante Korrelation zwischen der PRC und dem Hämatokritwert konnte in beiden Gruppen sowohl

am 4. Tag als auch am 8. Tag nicht nachgewiesen werden.

4.2.9. Nebenwirkungen

Bei Normotonikern und Hypertonikern war im Laufe der Metolazonmedikation ein signifikanter Anstieg der Harnsäure, des Harnstoffs und des Blutzuckers zu verzeichnen. Bis zum Ende der Medikation entwickelte sich bei den meisten Patienten eine dekompensierte metabolische Alkalose. Als bedeutendste Nebenwirkung bestand gegen Ende der Untersuchung bei fast allen Patienten eine erhebliche Kaliopenie mit einer ausgeprägten Adynamie, so daß in einigen Fällen die aktive Orthostase nicht mehr eingehalten werden konnte. Bei der Patientin mit der Untersuchungs-Nr. 17 mußte die Therapie mit Metolazon am 9. Tag abgesetzt werden, weil es, vermutlich infolge der Kaliopenie, zu Herzrhythmusstörungen kam.

Tabelle 6: Urinausscheidung von Normotonikern und Hypertonikern vor und während Metolazonmedikation.

Menge des 24-Stunden-Urins (ml/24 h)		
	Normotoniker	Hypertoniker
1. Tag	642 ± 397	912 ± 357
2. Tag	900 ± 465	855 ± 357
3. Tag	764 ± 437	864 ± 272
4. Tag	783 ± 487	789 ± 297
5. Tag	1079 ± 495	1281 ± 300
6. Tag	1156 ± 407	1291 ± 222
7. Tag	787 ± 457	840 ± 227
8. Tag	792 ± 462	1009 ± 255
9. Tag	800 ± 253	870 ± 302
10. Tag	721 ± 414	800 ± 477
11. Tag	962 ± 402	977 ± 338
Natriumexkretion (mval/24 h)		
1. Tag	83 ± 71	64 ± 28
2. Tag	97 ± 61	76 ± 54
3. Tag	88 ± 94	79 ± 41
4. Tag	78 ± 84	61 ± 25
5. Tag	115 ± 64	180 ± 55
6. Tag	117 ± 47	138 ± 37
7. Tag	63 ± 41	63 ± 26
8. Tag	58 ± 74	76 ± 49
9. Tag	44 ± 27	41 ± 16
10. Tag	32 ± 34	52 ± 53
11. Tag	75 ± 83	41 ± 27

Fortsetzung von Tabelle 6:

Kaliumexkretion (mval/24 h)	Normotoniker	Hypertoniker
1. Tag	34 ± 19	35 ± 28
2. Tag	38 ± 20	28 ± 16
3. Tag	29 ± 17	33 ± 9
4. Tag	27 ± 14	31 ± 9
5. Tag	37 ± 17	48 ± 18
6. Tag	57 ± 22	63 ± 17
7. Tag	50 ± 19	44 ± 22
8. Tag	47 ± 28	64 ± 43
9. Tag	52 ± 16	45 ± 21
10. Tag	41 ± 24	55 ± 34
11. Tag	53 ± 23	58 ± 24
Chlorexkretion (mval/24 h)		
1. Tag	92 ± 70	60 ± 37
2. Tag	104 ± 65	86 ± 66
3. Tag	93 ± 91	86 ± 33
4. Tag	71 ± 76	57 ± 27
5. Tag	123 ± 73	204 ± 55
6. Tag	158 ± 41	205 ± 55
7. Tag	102 ± 41	74 ± 30
8. Tag	84 ± 72	87 ± 37
9. Tag	69 ± 53	57 ± 35
10. Tag	38 ± 28	64 ± 59
11. Tag	72 ± 69	49 ± 24

Fortsetzung von Tabelle 6:

	Normotoniker	Hypertoniker
Calciumexkretion (mval/24 h)		
1. Tag	8,4 ± 5,6	3,9 ± 2,3
2. Tag	6,9 ± 2,2	5,4 ± 3,0
3. Tag	6,6 ± 5,1	6,0 ± 3,0
4. Tag	7,4 ± 4,5	5,4 ± 4,5
5. Tag	5,0 ± 2,8	5,4 ± 2,7
6. Tag	5,1 ± 1,7	3,2 ± 2,1
7. Tag	3,3 ± 1,6	2,8 ± 2,0
8. Tag	3,2 ± 2,4	4,0 ± 1,9
9. Tag	2,5 ± 2,1	2,1 ± 1,4
10. Tag	1,8 ± 1,3	3,4 ± 2,9
11. Tag	3,1 ± 2,5	2,4 ± 1,2
Kreatininexkretion (mg/24 h)		
1. Tag	1053 ± 432	870 ± 364
2. Tag	959 ± 224	861 ± 378
3. Tag	965 ± 282	995 ± 375
4. Tag	1063 ± 373	868 ± 296
5. Tag	882 ± 327	895 ± 397
6. Tag	1009 ± 385	1025 ± 337
7. Tag	994 ± 390	828 ± 272
8. Tag	946 ± 291	1084 ± 437
9. Tag	957 ± 284	949 ± 563
10. Tag	804 ± 290	908 ± 369
11. Tag	1060 ± 496	1055 ± 374

NATRIUM- UND KALIUMEXKRETION
BEI NORMOTONIKERN UND HYPERTONIKERN

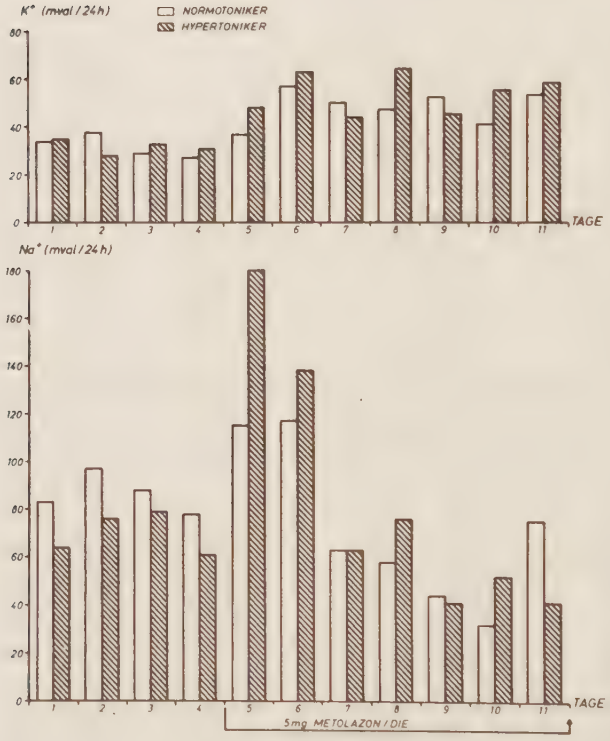

Abbildung 4

5. Diskussion

Bis heute wurde kein spezifischer Reiz gefunden, mit dem allein die Regulation der Reninsekretion erklärbar ist. Die enge räumliche Beziehung zwischen den juxtaglomerulären Zellen in der Wand der Vasa afferentia der Glomerula, den Zellen der Macula densa am Beginn des distalen Tubulus und den vegetativen Nervenfasern, die in den juxtaglomerulären Zellen enden, läßt auf eine gegenseitige, funktionelle Beeinflussung dieser Strukturen schließen (17).

Durch die Steigerung der Natriurese und Diurese durch Diuretika bei Normotonikern und Hypertonikern erfolgt eine Stimulierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, um das effektive Blutvolumen, das Körpernatrium und den arteriellen Blutdruck auf ihren Sollwert einzuregeln. Dabei erfolgt die Steigerung der Natriurese und Diurese im wesentlichen durch die Verminderung der tubulären Natriumreabsorption.

1959 stellten Tobian et al. (76) die sog. Barorezeptortheorie der Reninsekretion auf. Sie nahmen in der Wand der Vasa afferentia Druck- bzw. Dehnungsrezeptoren an, die auf Änderungen der Wandspannung als sekundäre Reaktion auf Änderungen des intravaskulären Volumens und des arteriellen Blutdrucks ansprechen; indem sie bei Abnahme der Wandspannung die Reninfreisetzung stimulieren. Mit dieser Theorie kann man die Zunahme der Reninsekretion durch die Abnahme des Blutvolumens als Folge der gesteigerten Diurese durch Diuretika erklären (76).

VANDER (77) nimmt an, daß die Natriummenge an der Macula densa registriert wird und daß eine reziproke Beziehung zwischen Natriummenge und Reninfreisetzung besteht. Da Metolazon im Überleitungsstück (50, 53, 72), im kortikalen Segment der aufsteigenden Henle'schen Schleife oder im

frühen distalen Konvolut (73) und möglicherweise im proximalen Tubulus (50, 70) die Natriumreabsorption hemmt, muß man annehmen, daß sich die Natriumkonzentration an der Macula densa erhöht. Mit dieser Theorie ist die in dieser Studie festgestellte Erhöhung der PRC bei Gabe von Metolazon nicht erklärbar, dagegen läßt sich die Erhöhung der PRC bei Salzrestriktion durch eine Verminderung der Natriumkonzentration an der Macula densa erklären.

Im Gegensatz zu VANDER vertreten THURAU und SCHNERMANN (75) aufgrund ihrer Mikropunktionsversuche bei Ratten die Meinung, daß zwischen dem Macula densa-Segment und der afferenten Arteriole ein intrarenaler Rückkoppelungsmechanismus besteht, der bei Zunahme der tubulären Natriummenge das Renin-Angiotensin-System stimuliert, wodurch es zur präglomerulären Vasokonstriktion mit Filtratunterbrechung kommt.

Weiterhin wird berichtet, daß die Reninsekretion auch von Volumenrezeptoren, die möglicherweise in den großen Venen und Arterien sowie in den Herzkammern gelegen sind, über neurale oder humorale Mechanismen beeinflußt wird (81). Die Natriumkonzentration im Tubulus oder die Permeabilität der Tubuluszellen für Natrium könnte dabei eine wesentliche Rolle spielen. Die Tubuluszellen nehmen durch die Hemmung der Natriumreabsorption an Volumen ab, so daß die Möglichkeit besteht, daß eine Reninstimulation durch Abnahme des intrazellulären, intrarenalen Volumens erfolgt.

Neurale Einflüsse des Sympathikus (25, 44) auf die Reninfreisetzung spielen nach Orthostase eine wesentliche Rolle, da sich der Sympathikotonus reaktiv nach Orthostase erhöht.

Außerdem ist die Existenz eines reninstimulierenden Hormons möglich, das entweder die Natriumreabsorption proximal von der Macula densa oder die Empfindlichkeit der intrarenalen Barorezeptoren verändert oder direkt den juxtaglomerulären

Apparat stimuliert (8).

Möglicherweise wird die Reninsekretion über zentralnervöse Zentren reguliert, die die renale Natriumverlustrate in Beziehung zum Natriumgesamtbestand setzen und erst ab einer kritischen Relation gegenregulatorisch die Steigerung der Reninfreisetzung veranlassen (42).

Nach DAVIS (17) können die Rezeptoren der Vasa afferentia und der Macula densa je nach den physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen als Hauptregulativ der Reninsekretion dienen. Weiter müßte bei der Regelung der Reninsekretion die Wirkung des sympathischen Nervensystems und verschiedener humoraler Faktoren einschließlich der Natrium- und Kaliumionen, des Angiotensin II und der Katecholamine berücksichtigt werden, so daß eine multifaktorielle Beeinflussung der Reninsekretion am wahrscheinlichsten erscheint.

Wie bei den Untersuchungen von anderen Autoren (20, 21, 59) lagen die PRC-Werte der Hypertoniker bei unserer Studie in der Vorperiode und unter Metolazon-Therapie deutlich unter denen der Normotoniker. Weiterhin konnten wir die Befunde von OELKERS (59) bestätigen, daß der PRC-Anstieg während Orthostase bei Patienten mit essentieller Hypertonie signifikant geringer ist als bei den Normotonikern. Bei fünf Hypertonikern stieg die PRC bei Orthostase nicht oder nur subnormal an. Bei Normotonikern und Hypertonikern erfolgte ein signifikanter, progressiver Anstieg der PRC unter Metolazontherapie bis zum 6. Tag. Der Anstieg war bei den Normotonikern größer als bei den Hypertonikern.

ABBRECHT et al. (1) stellten fest, daß bei Hunden Kaliummangel einen stimulierenden Effekt auf die Reninfreisetzung hat, der unabhängig von der Natriumbilanz ist. BRUNNER et al. (9) zeigten zusätzlich bei Normotonikern und Hypertonikern, daß Kaliumzufuhr die Reninsekretion hemmt.

In unserer Studie fand sich am 11. Tag ein wesentlich geringerer Anstieg der PRC unter Ruhebedingungen und nach aktiver Orthostase bei Normotonikern und Hypertonikern. Diese Beobachtung stimmt mit den Untersuchungen von BRUNNER et al. (9) überein und dürfte auf den supprimierenden Effekt der meist am 8. oder 9. Tag begonnenen Kaliumsubstitution auf die Reninsekretion zurückzuführen sein. Die mangelhafte Stimulierbarkeit der PRC bei Orthostase am 11. Tag könnte außerdem durch die ausgeprägte Adynamie der Patienten, denen es nicht mehr möglich war, eine aktive Orthostase einzuhalten, verursacht sein. Bei einer Patientin (Unters. Nr. 20), bei der ohne Substitution das Serumkalium nicht unter den Normbereich absank, fand sich am 11. Tag ein über durchschnittlicher Anstieg der PRC in Ruhe und Orthostase.

Bei den Normotonikern nahm die PRC von der Vorperiode bis zum 8. Tag während Ruhebedingungen um das 10,3-fache, bei den Hypertonikern mit normaler Stimulierbarkeit der PRC um das 9,2-fache und bei den Hypertoniepatienten mit mangelhaft stimulierbarer PRC um das 6,5-fache zu; dagegen betrug der relative Anstieg (Verhältnis vom Wert des 8. Tages zum arithmetischen Mittel von 4. und 5. Tag) bei allen drei Gruppen bei Orthostase etwa das 7-fache. Außerdem stieg die Stimulierbarkeit der PRC von Ruhebedingungen zu Orthostase (am jeweiligen Tag) bei den Patienten mit subnormalem Reninanstieg von 50 % (Normotoniker 100 %) in der Vorperiode, unter Metolazontherapie auf 80 % an. Ähnliche Befunde erhoben LUETSCHER et al. (47), die die PRC bei der Gruppe der Hypertoniker mit subnormalem Renin nach Gabe von Chlorothiazid stimulieren konnten.

Nach akuter Senkung des Blutdrucks durch Diazoxid blieb bei den Hypertonikern mit mangelhaft stimulierbarer PRC nicht nur ein Anstieg der PRC, sondern auch ein Anstieg des Aldosterons aus; die Autoren nehmen einen Verlust der normalen sympathischen Reaktion als Ursache hierfür an (44). Von

JOOE et al. (35) wurde ebenfalls gezeigt, daß ein mangelhafter Anstieg der PRC mit einem subnormalen Anstieg der Aldosteronexkretion verbunden ist. Sie konnten außerdem nachweisen, daß die erniedrigte PRC mit einer Vermehrung des Extrazellulärvolumens einherging. LUETSCHER (47) gibt ein höheres Serumnatrium bei den Hypertonikern mit mangelhafter Stimulierbarkeit der PRC an.
Eine Erhöhung des Gesamtkörpernatriums mit erhöhtem Extrazellulärvolumen könnte die Ursache der Hemmung der Reninsekretion darstellen.

Beide Patientengruppen mit Hypertonie unterschieden sich weder in der Vorperiode noch unter Metolazonmedikation in Bezug auf Serumnatrium und -kalium sowie Natriumexkretion. Dagegen war die Kaliumexkretion in der Vorperiode wie auch unter Metolazon bei der Gruppe mit mangelhafter Stimulierbarkeit der PRC deutlich höher, wobei die Differenz lediglich am 8. Tag signifikant war.

ENDRES et al. (20) geben keine Abhängigkeit der Stimulierbarkeit der PRC vom Schweregrad der Hypertonie an, solange der Hochdruck nicht in die maligne Verlaufsform übergeht. Die Höhe der PRC ist bei Normotonikern während bilanzierter Kochsalzzufuhr nicht vom Alter abhängig (persönliche Mitteilung PHILIPPI; 66). Dagegen nahm die PRC bei den Patienten mit essentieller Hypertonie mit dem Alter ab; dieses Phänomen wird auf die Dauer der Hypertonie und/oder auf Alterationen der renalen Hämodynamik zurückgeführt (66).
KLAUS et al. (40) fanden folgende Beziehung zwischen dem Schweregrad der Hypertonie und der PRC: Bei Schweregrad I (Einteilung nach COTTIER (15)) ist sowohl die Stimulierbarkeit als auch die Hemmbarkeit vorhanden. Bei Schweregrad II bleibt die Stimulierbarkeit durch Saluretika aus, die Supprimierbarkeit ist erhalten, wogegen sich bei Schweregrad III eine völlige Starre der Reninsekretion findet, die bei der malignen Verlaufsform wieder aufgehoben ist.

Zu Beginn unserer Studie fand sich bei den Hypertonikern mit subnormalem PRC-Anstieg ein deutlich höherer diastolischer Blutdruck ($p < 0,1$; 109 mm Hg) als bei den Hypertoniepatienten mit normaler PRC (90 mm Hg). Der systolische Druck war bei beiden Gruppen gleich. Daraus resultiert für die Hypertoniker mit subnormaler PRC eine kleinere Blutdruckamplitude. Wegen des höheren peripheren Widerstandes muß man die Patienten mit mangelhafter Stimulierbarkeit der PRC einem höheren Schweregrad ihrer Erkrankung zuordnen, was den Untersuchungen von KLAUS (40) und SCHALEKAMP (66) entspricht. Die Abnahme des systolischen Blutdrucks unter Kochsalzrestriktion und Metolazontherapie bis zum 8. Tag war bei den Hypertonikern mit niedrigem Renin etwa doppelt so groß als bei den Patienten mit normaler PRC. Der diastolische Druck änderte sich in beiden Gruppen nicht wesentlich, so daß die Blutdruckamplitude bei den Hypertonikern mit subnormaler PRC stärker abfiel als bei den Hochdruckpatienten mit normaler PRC.

Die unterschiedliche Stimulierbarkeit der PRC bei Patienten mit essentieller Hypertonie stellt unseres Erachtens ein quantitatives, vom Schweregrad der Erkrankung abhängiges Problem dar und gibt keine Hinweise auf das Vorliegen pathogenetisch differenzierbarer Formen der Erkrankung. Verschiedene Autoren konnten bei einem Teil der Hypertoniker mit verminderter Stimulierbarkeit der PRC einen Mineralocorticoidismus feststellen. So wurde eine Vermehrung von 18-Hydroxy-deoxycorticosteron (18-OH-DOC) (51) und von Desoxycorticosteron bei einigen Patienten nachgewiesen (7). Andere Autoren postulieren ein noch nicht identifiziertes Mineralocorticoid (71).

Eine definitive Erklärung für die Ursachen der Suppression der PRC bei einem Teil der Patienten mit essentieller Hypertonie kann jedoch nicht gegeben werden.

Metolazon erwies sich bei Normotonikern und Hypertonikern als wirksames Diuretikum. Wir konnten bei den Hypertonikern einen blutdrucksenkenden Effekt auf den systolischen Druck im Liegen und im Stehen nachweisen, während der diastolische Druck nicht beeinflußt wurde. Bei den Normotonikern fand sich keine Änderung des Blutdrucks.

Die 24-Stunden-Urinmenge und die Natriumexkretion stiegen bei den Normotonikern deutlich, aber nicht signifikant an, wogegen sich bei den Hypertonikern ein starker Anstieg mit einer hochsignifikanten Steigerung gegenüber der Vorperiode zeigte. Unter Kochsalzrestriktion schieden die Hypertoniker weniger Natrium aus als die Normotoniker; dieses Verhältnis kehrte sich während der Metolazonmedikation um. Möglicherweise retinieren die Hypertoniker bei kochsalzarmer Ernährung während des verhältnismäßig kurzen Beobachtungszeitraums mehr Natrium, das unter dem Einfluß des Diuretikums ausgeschieden wird. Am 11. Tag fand sich bei den Normotonikern, aber nicht bei den Hypertonikern eine gegenüber den beiden Vortagen etwa doppelt so hohe Natriumausscheidung. In unserer Studie erreicht die Natriumausscheidung bei den Normotonikern nahezu Werte wie in der Vorperiode. Wir haben keine Erklärung für diesen Anstieg der Natriumexkretion; möglicherweise wurde die kochsalzarme Diät nicht mehr konsequent eingehalten. Die Chlorexkretion verhielt sich im wesentlichen wie die Natriumausscheidung. Im Gegensatz zur Urinmenge und zur Natriumexkretion war die Kaliumausscheidung bei Normotonikern und Hypertonikern hochsignifikant gesteigert. Die starke kaliuretische Wirkung von Metolazon hielt während der gesamten Medikationsdauer an.

Die Zunahme des Hämatokrits bis zum 6. Tag war in beiden Gruppen signifikant und etwa gleich groß, obwohl bei fast gleichem Ausgangswert des Hämatokrits die Diurese bei den Hypertonikern weit stärker war als bei den Normotonikern.

Daraus könnte man schließen, daß das Extrazellulärvolumen bei Hypertonikern größer als das der Normotoniker sein muß, so daß trotz stärkerer Diurese der Anstieg des Hämatokrits nicht größer ist als bei den Normotonikern. Vom 8. auf den 11. Tag nimmt der Hämatokrit in beiden Gruppen wieder ab, d.h. das Plasmavolumen wieder zu. Diese Plasmavolumenzunahme ist neben dem Effekt der Kaliumsubstitution ein weiterer hemmender Faktor auf die PRC am 11. Tag. WERNING et al. (80) berichten, daß bei Gabe von Hydrochlorothiazid nach einigen Tagen das austauschbare Natrium und das Plasmavolumen zur Norm zurückkehrten.

Während der Metolazonmedikation kam es bei den Hochdruckpatienten zu einer signifikanten Verringerung des Serumnatriums; bei den Normotonikern fiel der Serumnatriumspiegel nur gering ab. Das Serumkalium fiel dagegen bei Normotonikern und Hypertonikern signifikant ab; in einem Fall mußte die Therapie mit Metolazon abgebrochen werden.

Im Verlauf der Therapie mit Metolazon entwickelte sich beim größten Teil der Patienten eine dekompensierte metabolische Alkalose. Durch die Hemmung der Natriumreabsorption erfolgt ein Anstieg der Natriummenge im distalen Tubulus und dadurch ein Anstieg der Kalium- und Wasserstoffionenausscheidung beim tubulären Austausch von Natrium gegen Kalium und/oder Wasserstoffionen (27). Als Folge der vermehrten Kaliumausscheidung strömt Kalium aus den Zellen in den Extrazellulärraum nach und Natrium und Wasserstoffionen in die Zellen ein, so daß die extrazelluläre Alkalose weiter verstärkt wird, intrazellulär sich aber eine Acidose entwickelt. Ein weiterer Faktor, der zum Kaliumverlust im distalen Tubulus beiträgt, ist die Entwicklung eines sekundären Aldosteronismus über die Stimulierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, der sich bei Langzeittherapie mit Saluretika wieder zurückbildet (22). Aufgrund der dadurch induzierten ausgeprägten Kaliopenie stehen zum distal

tubulären Austausch von Natrium gegen Kaliumionen und/oder Wasserstoffionen fast nur noch Wasserstoffionen zur Verfügung, wodurch die Alkalose verstärkt wird.

Neben einem erheblichen Anstieg des Serumharnstoffs bei Normotonikern und Hypertonikern fand sich ein hochsignifikanter Anstieg der Harnsäure im Serum. Es kam jedoch bei keinem der Patienten zu einem Gichtanfall. Als Ursache der Hyperurikämie wird eine Hemmung der tubulären Transportmechanismen angenommen (68).

Im Verlauf der Medikation mit Metolazon trat bei Normotonikern und Hypertonikern eine signifikante Erhöhung des Nüchternblutzuckers auf. Bei den Hypertonikern mit schon bestehendem Diabetes mellitus verschlechterte sich die diabetische Stoffwechsellage erheblich. Die Ursache hierfür könnte wie bei den Thiaziden in einer reversiblen Hemmung der 3'5'-Adenosinmonophosphat-Phosphodiesterase liegen, die über eine Aktivierung der Glykogenolyse zum Anstieg des Blutzuckers führt. Als weiterer Faktor kommt der Kaliummangel in Betracht, bei dem es zum Anstieg von Glukose-6-Phosphatase und damit zum Abbau von Glukose-6-Phosphat kommt, ein Mechanismus, der ebenfalls zur Erhöhung des Blutzuckers beiträgt (34, 46).

6. Zusammenfassung

Bei 8 Normotonikern und 13 Patienten mit essentieller Hypertonie wurde die Plasma-Renin-Konzentration (PRC) unter Ruhebedingungen und nach aktiver Orthostase bestimmt, weiter wurden der Blutdruck und die Elektrolyte im Serum und im Urin gemessen. Unter natriumarmer Diät wurde den Patienten nach einer Vorperiode von 4 Tagen jeweils 7 Tage 5,0 mg Metolazon verabreicht.

Aufgrund der in der Vorperiode gemessenen PRC wurden die Hypertoniker in eine Gruppe mit normalem Anstieg der PRC und in eine Gruppe mit subnormalem Anstieg der PRC nach aktiver Orthostase unterteilt. Die Gruppe mit niedriger PRC wies einen höheren diastolischen Blutdruck und eine am 8. Tag signifikant höhere Kaliumexkretion auf als die Hypertoniker mit normal stimulierbarer PRC. Die PRC stieg unter Natriumrestriktion und verstärkt nach zusätzlicher Diuretika-Gabe an. Der Unterschied in der Stimulierbarkeit der PRC bei den beiden Gruppen der Patienten mit essentieller Hypertonie muß als quantitatives, vom Schweregrad abhängiges und sich veränderndes Phänomen gesehen werden, wobei bei einem Teil der Patienten mit mangelhafter Stimulierbarkeit der PRC eine Überproduktion von Mineralocorticoiden zur Diskussion gestellt wird.

Metolazon erwies sich bei Normotonikern und Hypertonikern als wirksames Diuretikum und führte bei den Hypertonikern zu einer signifikanten Senkung des systolischen Blutdrucks im Stehen. Bei den Hypertonikern stiegen unter Metolazon Urinvolumen, Natriumexkretion und Kaliumexkretion signifikant an, bei den Normotonikern kam es lediglich zu einer signifikanten Steigerung der Kaliumausscheidung. Nahezu bei allen Patienten trat ein teilweise erheblicher Abfall des Serumkaliums auf. Eine signifikante Verringerung des

Serumnatriums war nur bei den Hypertonikern zu verzeichnen. Unter der Metolazonmedikation kam es zu einem signifikanten Anstieg der Harnsäure und des Harnstoffs im Serum und zu einer signifikanten Verschlechterung der Glukosetoleranz. Im Verlauf der Studie entwickelte sich bei den meisten Patienten eine dekompensierte metabolische Alkalose.

7. Literaturverzeichnis

1) ABBRECHT, P.H. and A.J. VANDER:
Effects of chronic potassium deficiency on plasma renin activity.
J. clin. Invest. 49, 1510 - 1516 (1970)

2) BELAIR, E.J.: The renal pharmacology of metolazone, 2-methyl-3-0-tolyl-6-sulfamyl-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinazolinone.
Res. Commun.Chem.Path.Pharmacol.2, 98-117 (1971)

3) BELAIR, E.J., A.R. BORRELLI and J. YELNOSKY:
Antagonism to the diuretic action of SR 720 - 22.
Proc. Soc. exp. Biol. 131, 327 - 329 (1969)

4) BELAIR, E.J., F. KAISER, B. VAN DENBURG, A.R. BORRELLI, R. LAWLOR, R. PANASEVICH and J. YELNOSKY:
Pharmacology of SR 720-22
Arch. int. Pharmacodyn. 177, 71-87 (1969)

5) BOCSKOR, A., U. GAISSMAIER und D. KLAUS:
Beeinflussung der Plasmareninaktivität durch Saluretika beim Gesunden.
Med. Welt 42, 2256 - 2258 (1968)

6) BOUCHER, R., J. MENARD and J. GENEST:
A micromethod for measurement of renin in the plasma and kidney of rats.
Canad. J. Physiol. Pharmacol. 45, 881 - 890 (1967)

7) BROWN, J.J., J.B. FERRISS, R. FRASER, E. HAYWOOD, A.F. LEVER, D. LOVE, J.I.S. ROBERTSON and A. WILSON:
Increased desoxycorticosterone in hypertension another variant of the mineralocorticoid excess syndrome.
In: GENEST, J. and E. KOIW: Hypertension '72, Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1972, 313 - 319

8) BRUBACHER, E.S. and A.J. VANDER:
Sodium deprivation and renin secretion in unanesthetized dogs.
Amer. J. Physiol. 214, 15 - 21 (1968)

9) BRUNNER, H.R., L. BAER, J.E. SEALEY, J.G.G.LEDINGHAM and J.H. LARAGH:
The influence of potassium administration and of potassium deprivation on plasma renin in normal and hypertensive subjects.
J. clin. Invest. 49, 2128-2138 (1970)

10) BRUNNER, H.R., J.H. LARAGH, L. BAER, M.A. NEWTON, F.T. GOODWIN, L.R. KRAKOFF, R.H. BARD and F.R. BÜHLER:
Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke.
New Engl. J. Med. 286, 441 - 449 (1972)

11) BULL, M.B., R.S. HILLMAN, P.J. CANNON and J.H. LARAGH:
The control of renin and aldosterone secretion: influence of sodium and potassium balance and changes in blood volume.
J. clin. Invest. 45, 992-993 (1966) (Abstr.).

12) CAMPBELL, R.C.: Statistische Methoden für Biologie und Medizin.
Stuttgart: Thieme 1971.

13) COHEN, A.I. and O.N. HINSVARK:
Distribution and excretory pattern of the diuretic SR 720-22 (7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-4-oxo-3-o-tolyl-6-quinazolinesulfonamide-2-^{14}C).
Fed. Proc. 28, 798 (1969)

14) COHEN, A.I., O.N. HINSVARK and D.J. SULLIVAN:
Metabolism of ^{14}C-metolazone, a new diuretic, in naive and chronically treated dogs and monkeys.
Toxicol. appl. Pharmacol. 17, 285 (1970)

15) COTTIER, P. und N.F. ROBERT:
Die Langzeitbehandlung der Hypertonie.
Internist (Berl.) 9, 119 - 127 (1968)

16) DARGIE, H.J., M.E.M. ALLISON, A.C. KENNEDY and M.J.B.GRAY:
High dosage metolazone in chronic renal failure.
Brit. med. J. 1972 IV, 196 - 198

17) DAVIS, J.O.: What signals the kidney to release renin?
Circulat. Res. 28, 301-306 (1971)

18) Documenta Geigy: Wissenschaftliche Tabellen, 6.Auflage 1962

19) DOYLE, A.E., G. JERUM, C.I. JOHNSTON and W.J. LOUIS:
Plasma renin levels and vascular complications in hypertension.
Brit. med. J. 1973 II, 206 - 207

20) ENDRES, P., W. SIEGENTHALER, K. BAUMANN, E. GYSLING, H. RUBLI, M. SCHÖNBECK, P. WEIDMANN und C. WERNING:
Die Plasma-Renin-Aktivität im peripheren venösen Blut unter verschiedenen Stimulationsbedingungen.
Dtsch. med. Wschr. 94, 1049 - 1057 (1969).

21) ESPINER, E.A., A.R. CHRISTLIEB, E.A. AMSTERDAM, P.I. JAGGER, S.J. DOBRZINSKY, D.P. LAUER and R.B. HICKLER:
The pattern of plasma renin activity and aldosterone secretion in normal and hypertensive subjects before and after saline infusions.
Amer. J. Cardiol. 27, 585-594 (1971)

22) EUCHENHOFER, M., E. STREICHER, H. WÜRZ, K.A. MEURER, B. STEINER, F. DÜRR und W. KAUFMANN:
Die hypokaliämische metabolische Alkalose.
Dtsch. med. Wschr. 94, 1441-1447 (1969)

23) FINNERTY jr., F.A., M. DAVIDOV and N. KAKAVIATOS:
Relation of sodium balance to arterial pressure during druginduced saluresis.
Circulation 37, 175 - 183 (1968)

24) GELFAND, M.L. and A.A. ORTEGA:
Metolazone (zaroxolyn) a new diuretic: effects on edema of cardiac and cirrhotic origin.
Clin. Res. 18, 500 (1970)

25) GORDON, R.D., O. KÜCHEL, G.W. LIDDLE and D.P. ISLAND:
Role of the sympathetic nervous system in regulating renin and aldosterone production in man.
J. clin. Invest. 46, 599 - 605 (1967)

26) GORDON, R.D., C.G.K. PAWSEY, M.W.O'HALLORAN, M.L.ABBOTT, L.L. WILSON and H. SILVERSTONE:
Use of home-blood-pressure measurement to compare the efficacy of two diuretics.
Med. J. Aust. 2, 565 - 570 (1971)

27) GROSS, W. und K. ORLICH:
Änderungen des Säure-Basen-Haushaltes unter Einwirkung verschiedener Diuretica.
Klin. Wschr. 48, 300-303 (1970)

28) GUNNELLS, J., W.L. MC.GUFFIN and R.R. ROBINSON:
Hypertension, adrenal abnormalities, and alterations in PRA.
Ann. intern. Med. 73, 901-911 (1970)

29) GUNSTONE, R.F., A.J. WING, H.G.P. SHANI, D. NJEMO and E.M.W. SABUKA:
Clinical experience with metolazone in fifty-two African patients: synergy with frusemide.
Postgrad. med. J. 47, 789-793 (1971)

30) HELMER, O.M. and W.E. JUDSON:
The quantitative determination of renin in the plasma of patients with arterial hypertension.
Circulation 27, 1050-1060 (1963)

31) HELMER, O.M. and W.E. JUDSON:
Metabolic studies on hypertensive patients with suppressed plasma renin activity not due to hyperaldosteronism.
Circulation 38, 965-976 (1968)

32) HILLENBRAND, P. and S. SHERLOCK:
Use of metolazone in the treatment of ascites due to liver disease.
Brit. med. J. 1971 IV, 266-270

33) HOLZGREVE, H., R.W. SCHRIER und J. EIGLER:
Renale Regulation des Natriumhaushaltes.
Internist (Berl.) 12, 69-76 (1971)

34) JAHNECKE, J.: Hochdruck, Saluretika und Glukosetoleranz.
Dtsch. med. Wschr. 92, 1270-1278 (1967)

35) JOSE, A., R.J. CROUT and N.M. KAPLAN:
Suppressed plasma renin activity in essential hypertension.
Ann. intern. Med. 72, 9-16 (1970)

36) KANEKO, Y., T. IKEDA, T. TAKEDA, G. INOUE, H. TAGAWA and H. UEDA:
Renin release in patients with benign essential hypertension.
Circulation 38, 353 - 362 (1968)

37) KAUFMANN, W.: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System bei Störungen der Blutdruckregulation. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 74, 56-79 (1968)

38) KEOGH, B., M. CARMODY, D. MALONE and W.F. O'DWYER: Clinical and biochemical evaluation of a new diuretic agent (metolazone). J. Irish med. Ass. 64, 255-260 (1971)

39) KLAUS, D.: Regulation der Reninsekretion. Dtsch. med. Wschr. 92, 2128-2133 (1967)

40) KLAUS, D., A. BOCSKOR, K. FLEISCHER und A. SIMSCH: Stimulier- und Supprimierbarkeit der Reninsekretion durch Natriumentzug bzw. Natriumbelastung bei primärer und renaler Hypertonie. Klin. Wschr. 48, 1024-1033 (1970)

41) KLAUS, D., R. SCHMELZLE, A. SIMSCH und G. TRÜBESTEIN: Plasmareninaktivität nach Orthostase und nach Diazoxid bei primärer und renaler Hypertonie. Klin. Wschr. 48, 1033 - 1040 (1970)

42) KRAUSE, D.K., E. ROSSKAMP, K.A. MEURER und W. KAUFMANN: Zur Reagibilität des Renin-Angiotensin-Systems bei kardialer Hydropsie: Hinweise auf eine vom Gesamtnatriumbestand abhängige Regulation der Reninfreisetzung. Klin. Wschr. 50, 311-326 (1972)

43) KRAUSE, D.K., K. HAYDUK, K.A. MEURER, D. GANTEN, R. BOUCHER, W. KAUFMANN und J. GENEST: Eine einfache, empfindliche Mikromethode zur Bestimmung der Plasma-Renin-Konzentration beim Menschen. Klin. Wschr. 50, 833-840 (1972)

44) KÜCHEL, O., L.M. FISHMAN, G.W. LIDDLE and A. MICHELAKIS: Effect of diazoxide on plasma renin activity in hypertensive patients. Ann. intern. Med. 67, 791-799 (1967)

45) LARAGH, J.H., L. BAER, H.R. BRUNNER, F.R. BÜHLER, J.E. SEALEY and E.D. VAUGHAN jr.: Renin, angiotensin and aldosterone system in pathogenesis and management of hypertensive vascular disease. Amer. J. Med. 52, 633-652 (1972)

46) LOSERT, W.: Beziehungen zwischen Elektrolythaushalt und Kohlenhydrathaushalt und Kohlenhydratstoffwechsel. Dtsch. med. Wschr. 93, 1723-1732 (1968)

47) LUETSCHER, J.A., M.H. WEINBERGER, A.J. DOWDY, G.W. NOKES, H. BALIKIAN, A. BRODIE and S. WILLOUGHBY:
Effectos of sodium loading, sodium depletion and posture on plasma aldosterone concentration and renin activity in hypertensive patients.
J. clin. Endocr. 29, 1310 - 1318 (1969)

48) MANNER, R.J., D.O. BRECHBILL and K. DE WITT:
Prevalence of hypokalemia in diuretic therapy.
Clin. Med. 79, 19-22 (1972)

49) MATERSON, B.J. and J.S. BARKIN:
Metolazone (Zaroxolyn), a new diuretic: acute effects on urine composition in water-loaded normal humans.
Clin. Res. 18, 64 (1970)

50) MATERSON, B.J., J.L. HOTCHKISS, J.S. BARKIN, B.H. RIETBERG, K. BAILEY and E.C. PEREZ-STABLE:
Oral metolazone: effects on urine composition in water-loaded normal man.
Curr. ther. Res. 14, 545-560 (1972)

51) MELBY, J.C., S.L. DALE, R.J. GREKIN, R. GAUNT and T.E. WILSON:
18-Hydroxy-11-deoxycorticosterone (18-OH-DOC) secretion in experimental and human hypertension.
In: GENEST, J. and E. KOIW: Hypertension '72. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1972, 350-360

52) MEURER, K.A., K.D. SCHECK und W. KAUFMANN:
Plasma-Renin-Aktivität bei Hypertonien unter Stimulations- und Suppressionsbedingungen.
Klin. Wschr. 48, 275 - 284 (1970)

53) MICHELIS, M.F., F. DE RUBERTIS, N.P. BECK, R.H. MC DONALD jr. and B.B. DAVIS:
Standard oral water load to determine the site of action of diuretics in man with data on metolazone, a new diuretic.
Clin. Pharmacol. Ther. 11, 821-828 (1970)

54) MODI, K.N., L. IBERRA and J.N. NODINE:
Human pharmacokinetic studies with ^{14}C-zaroxolyn. A new type of diuretic agent.
Fed. Proc. 29, 276 (1970)

55) MÜLLER, J.: Gibt es ein Renin-Angiotensin-Aldosteron-System?
Schweiz. med. Wschr. 102, 1105-1112 (1972)

56) MURPHY, G.P., J.H. GROENEWALD, G.M.KENNY and G.F. FREYNOSO:
The direct effects of metolazone diuresis on the isolated bloodless perfused canine kidney.
J. Surg. Oncol. 2, 169-175 (1970)

57) NIELSEN, I. and I. MØLLER:
The relationship between plasma renin activity and hemoconcentration.
Acta med. scand. 183, 381-386 (1968)

58) NOWACZYNSKI, W., O. KUCHEL and J. GENEST:
Aldosterone, deoxycorticosterone, and corticosterone metabolism in benign essential hypertension.
In: GENEST, J. and E. KOIW: Hypertension '72, Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1972, 244-255

59) OELKERS, W., R. MAGNUS und K.F. SAMWER:
Das Verhalten der Plasmareninkonzentration nach akuter Natriurese und nach Orthostase bei Gesunden und Hypertonikern.
Klin. Wschr. 48, 598-607 (1970)

60) OLESEN, K.H.: The natriuretic effect addition of quinethazone and furosemide in congestive heart failure.
Acta med. scand. 190, 229-232 (1971)

61) OLESEN, K.H. and B. SIGURD:
The supra-additive natriuretic effect addition of quinethazone or bendroflumethiazide during long-term treatment with furosemide and spironolactone.
Acta med.scand. 190, 233-240 (1971)

62) OLESEN, K.H., B. DUPONT and E. FLENDSTED-JENSEN:
The combined action of quinethazone and furosemide in congestive heart failure.
Acta med. scand. 187, 33-40 (1970)

63) PELTOLA, P., S. IAHOVAARA and M.K. PAASONEN:
Effect of furosemide and hydrochlorothiazide on plasma renin activity in man.
Ann. Med. exp. Fenn. 48, 122-124 (1970)

64) PILEWSKI, R.M., E.T. SCHEIB, J.R.MISAGE, E. KESSLER, E. KRIFCHER and A.P. SHAPIRO:
Technique of controlled drug assay in hypertension. V. Comparison of hydrochlorothiazide with a new quinethazone diuretic, metolazone.
Clin. Pharmacol. Ther. 12, 843-848 (1971)

65) RELMAN, A.S., W.K. STEWARD and W.B. SCHWARTZ:
A study of the adjustments to sodium- and water-retaining hormones in normal subjects.
J. clin. Invest. 37, 924-925 (1958)

66) SCHALEKAMP, M.A.D.H., X. H. KRAUSS, M.P.A.SCHALEKAMP-KUYKEN, G. KLOSTERS and W.H. BIRKENHÄGER:
Studies on the mechanism of hypernatriuresis in essential hypertension in relation to measurements of plasma renin concentration, body fluid compartments and renal function.
Clin. Sci. 41, 219-231 (1971)

67) SCHRÖDER, E., H.J. WEDERSHOVEN und E. WETZELS:
Beziehungen zwischen der Reninkonzentration im Plasma und dem Natrium-Kalium-Haushalt.
Dtsch. med. Wschr. 93, 1849-1852 (1968)

68) SIEGENTHALER, W.: Hyperurikämie als Nebenwirkung der Salidiuretika?
Dtsch. med. Wschr. 92, 1648 (1967)

69) SIEGENTHALER, W. und C. WERNING:
Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System in klinischer Sicht.
Dtsch. med. Wschr. 95, 411-418 (1970)

70) SMILEY, J.W., G. ONESTI and C. SWARTZ:
The acute effects of metolazone on electrolyte and acid excretion in man.
Clin. Pharmacol. Ther. 13, 336-342 (1972)

71) SPARK, R.F.: Low renin hypertension and the adrenal cortex.
New Engl. J. Med. 287, 343-349 (1972)

72) STEINMULLER, S.R. and J.B. PUSCHETT:
Effects of metolazone in man: comparison with chlorothiazide.
Kidney Intern. 1, 169-181 (1972)

73) SUKI, W.N., F. DAWOUD, G. EKNOYAN, and M. MARTINEZ-MALDONADO:
Effects of metolazone on renal function in normal man.
J. Pharmacol. exp. Ther. 180, 6-12 (1972)

74) THIEL, R.: Atlas der Augenkrankheiten.
Stuttgart: Thieme 1963, 6. Aufl.

75) THURAU, K. und J. SCHNERMANN:
Die Natriumkonzentration an den Macula-densa-Zellen als regulierender Faktor für das Glomerulumfiltrat.
Klin. Wschr. 43, 410-413 (1965)

76) TOBIAN, L.: Interrelationship of electrolytes, juxtaglomerular cells and hypertension.
Physiol. Rev. 40, 280-312 (1960)

77) VANDER, A.J.: Control of renin release.
Physiol. Rev. 47, 359 - 382 (1967)

78) WEINBERGER, M.H., A.J. DOWDY, G.W. NOKES and J.A. LUETSCHER:
Plasma renin activity and aldosterone secretion in hypertensive patients during high and low sodium intake and administration of diuretic.
J. clin. Endocr. 28, 359-371 (1968)

79) WERNING, C.: Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.
Stuttgart: Thieme (1972)

80) WERNING, C., K. BAUMANN, M. SCHÖNBECK, E. GYSLING, P. WEIDMANN und W. SIEGENTHALER:
Die Wirkung länger dauernder Hydrochlorothiazid-Gaben auf die Plasma-Renin-Aktivität und die Aldosteron-Exkretionsrate bei Normalpersonen.
Klin. Wschr. 47, 318-324 (1969)

81) WERNING, C., W. VETTER, H.U. SCHWEIKERT, P. WEIDMANN, D. STIEL und W. SIEGENTHALER:
Der Einfluß des neuen Diuretikums Mefrusid auf die Reninaktivität, die ^{51}Cr-EDTA- und ^{125}-J-o-Jodhippursäure-clearance und die Elektrolytausscheidung beim narkotisierten Hund.
Klin. Wschr. 48, 1047-1052 (1970)

82) WOLFF, H.P.: Die Differentialdiagnose der essentiellen Hypertonie.
Internist (Berl.) 9, 73-85 (1968)

Herrn Dozent Dr. med. K. Hayduk danke ich herzlich
für die Überlassung des Themas und die freundliche
und hilfreiche Unterstützung bei der Ausführung
der Arbeit.

Lebenslauf:

Am 27. August 1948 wurde ich, Günter Riegger, als Sohn des Anton Riegger und der Elisabeth Riegger geb. Klein in Schussenried geboren.

Ich besuchte die Grundschule und das Progymnasium in Bad Schussenried und legte am 24. Juni 1967 am Wieland-Gymnasium in Biberach a.d. Riss die Reifeprüfung ab.

1967 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen, wo ich am 5. Oktober 1968 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 23. März 1970 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Am 23. Januar 1974 legte ich an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen das Staatsexamen ab.